

SYNTHESE, STRUKTUR
UND REAKTIVITÄT VON NEUEN
 β -LACTAM-VERBINDUNGEN

Rupert Straßer

SYNTHESE, STRUKTUR UND REAKTIVITÄT

VON NEUEN β -LACTAM-VERBINDUNGEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Fakultät für Chemie und Pharmazie
der Ludwig-Maximilians-Universität
München

vorgelegt von
Rupert Straßer
aus Straßlach

1986

1. Berichterstatter: Prof. Dr. H. R. Pfaendler

2. Berichterstatter: Prof. Dr. R. Huisgen

Tag der mündlichen Prüfung: 26.11.1986

Die vorliegende Arbeit wurde auf Vorschlag und unter Anleitung von

Herrn Professor Dr. H. R. Pfaendler

am Institut für Organische Chemie der Universität München von September 1983 bis April 1986 durchgeführt. Meinem hochverehrten Lehrer danke ich herzlich für die freundliche Unterstützung, die vielseitigen Anregungen und die persönliche Förderung.

Mein aufrichtiger Dank gilt Herrn H. Huber für seine unermüdliche Hilfsbereitschaft sowie den Damen des physikalischen Labors für die rasche und zuverlässige Anfertigung von Spektren.

Ferner danke ich Frau M. Schwarz und Herrn H. Schulz, die die Anfertigungen der Elementaranalysen stets hervorragend erledigten.

Herrn Dr. Nagel vom Institut für Anorganische Chemie der Universität München schulde ich für die Ausführung der Röntgenstrukturanalyse besonderen Dank.

Großartige Unterstützung leisteten mir im Rahmen ihres Fortgeschrittenen-Praktikums A. Lindner, A. Burgstaller, M. Fecher, M. Spraul und Sung-Jun Cho.

Schließlich möchte ich mich bei meinen Kolleginnen und Kollegen im Arbeitskreis für die entgegengebrachte Hilfsbereitschaft und die anregenden Diskussionen bedanken.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554822_0067

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. <u>Einleitung</u>	1
1.1. Wirkungsweise der β -Lactam-Antibiotika	1
1.2. Reaktivität und biologische Aktivität	3
2. <u>Strukturplanung eines neuen β-Lactam-Systems</u>	8
2.1. Die "richtige" Reaktivität	8
2.2. Das Zielmolekül	9
2.2.1. Der Bicyclus	10
2.2.2. Die Doppelbindung in Konjugation zum Amid- stickstoff	13
2.2.3. Die Einführung eines Stickstoffatoms in 3-Position	14
2.2.4. Die Carboxylgruppe am Kohlenstoff in 2-Position	15
2.2.5. Zusammenfassung	16
3. <u>Synthese von 8-Oxo-1,3-diazabicyclo[4.2.0]oct- 2-en-2-carbonsäuretertiärbutylester (8a)</u>	18
3.1. Der Tertiärbutylester als Modells substanz	18
3.2. Synthese	19
3.3. Hydrolyse von <u>8a</u> unter physiologischen Bedingungen	23

3.4.	Synthese des Carbacephemcarbonsäuretertiärbutyl- esters <u>23a</u> als Vergleichssystem	24
3.5.	Hydrolyse des Vergleichssystems	26
4.	<u>Stabilisierung durch Methylsubstitution</u> <u>am β-Lactam</u>	26
4.1.	Synthese von Vergleichssystemen	27
4.1.1.	Synthese des unsubstituierten Δ^2 -Carbapenem-3- carbonsäuretertiärbutylesters (<u>4a</u>)	28
4.1.2.	Synthese des dimethylsubstituierten Δ^2 -Carba- penem-3-carbonsäuretertiärbutylesters (<u>4b</u>)	30
4.2.	Kinetische Untersuchungen der Vergleichssysteme .	32
4.3.	Synthese von 7,7-Dimethyl-8-oxo-1,3-diazabi- cyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carbonsäuretertiärbutyl- ester (<u>8b</u>)	32
4.4.	Hydrolyse von <u>8b</u> unter physiologischen Bedingungen	34
4.5.	Röntgenstrukturanalyse von <u>8b</u>	34
4.6.	pH-Abhängigkeit der Hydrolyse von β -Lactamen	41
5.	<u>Sind Natriumsalze der Weg zum Erfolg?</u>	44
5.1.	Synthese des Carbacephemcarbonsäure-Natrium- salzes (<u>23c</u>)	45
5.2.	Kinetik der Hydrolyse von <u>23c</u>	49
5.3.	Synthese des dimethylsubstituierten Carbapenem- carbonsäure-Natriumsalzes (<u>4d</u>)	50

5.4.	Kinetik der Hydrolyse von <u>4d</u>	51
6.	<u>Wege zur Synthese der Natriumsalze mit der</u> <u>Zielstruktur 8</u>	52
6.1.	Weg zur Darstellung des 7,7-Dimethyl-8-oxo-1,3- diazabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carbonsäure- Natriumsalzes (<u>8d</u>)	52
6.2.	Weg zur Darstellung des 8-Oxo-1,3-diazabicyclo- [4.2.0]oct-2-en-2-carbonsäure-Natriumsalzes (<u>8f</u>). ..	54
6.2.1.	Darstellung von 8-Oxo-1,3-diazabicyclo[4.2.0]- octan-2-carbonsäureparanitrobenzylester (<u>21d</u>) ...	55
6.2.2.	Verbesserung der Darstellung der Edukte	69
6.2.3.	Die letzten Stufen	71
6.2.4.	Die Hydrierungsreaktion	73
6.2.5.	Letzte Versuche	75
6.2.6.	Zusammenfassung der durchgeführten Synthese	77
6.2.7.	biologische Untersuchungen	79
7.	<u>Schlußbemerkung</u>	79

Experimenteller Teil

8.	<u>Allgemeines</u>	84
8.1.	Physikalische Meßgeräte	84

8.2.	Lösungsmittel	86
8.3.	Herkunft der eingesetzten Chemikalien und Materialien	86
8.4.	Präparative Methodik	86
8.5.	Ozonolyse	87
8.6.	Chromatographische Verfahren	87
8.7.	Verfolgung des Reaktionsverlaufes	88
8.8.	Kinetische UV-Meßungen	88
8.9.	Bakterielle Tests	90
8.9.1.	Verwendete Materialien	90
8.9.2.	Tests auf antibakterielle Aktivität	91
9.	<u>Synthese von 8-Oxo-1,3-diazabicyclo[4.2.0]oct- 2-en-2-carbonsäuretertiärbutylester (8a)</u>	92
9.1.	Methoxyessigsäuretertiärbutylester (11)	92
9.2.	Glyoxylsäuretertiärbutylester (12)	93
9.3.	4-(Prop-2-enyl-)azetidin-2-on (15a)	94
9.4.	[4-(Prop-2-enyl-)azetidin-2-on-1-yl-]hydroxyes- sigsäuretertiärbutylester (16a)	96
9.5.	[4-(Prop-2-enyl-)azetidin-2-on-1-yl-]chloroessig- säuretertiärbutylester (17a)	97
9.6.	Benzyltrimethylammoniumazid	98
9.7.	[4-(Prop-2-enyl-)azetidin-2-on-1-yl-]azido- essigsäuretertiärbutylester (18a)	99

9.8.	[4-(Prop-2-enyl-)azetidin-2-on-1-yl-] triphenyl- phosphiniminoessigsäuretertiärbutylester (<u>19a</u>) .	100
9.9.	8-Oxo-1,3-diazabicyclo[4.2.0]oct-3-en-2-carbon- säuretertiärbutylester (<u>20a</u>)	101
9.10.	8-Oxo-1,3-diazabicyclo[4.2.0]octan-2-carbon- säuretertiärbutylester (<u>21a</u>)	102
9.11.	3-Trifluormethylsulfonyl-8-oxo-1,3-diazabicyclo- [4.2.0]octan-2-carbonsäuretertiärbutylester (<u>22a</u>)	105
9.12.	8-Oxo-1,3-diazabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carbon- säuretertiärbutylester (<u>8a</u>)	108
10.	<u>Synthese von 8-Oxo-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en- 2-carbonsäuretertiärbutylester</u> (<u>23a</u>)	110
10.1.	4-(But-3-enyl-)azetidin-2-on (<u>25</u>)	110
10.2.	[4-(But-3-enyl-)azetidin-2-on-1-yl-] hydroxy- essigsäuretertiärbutylester (<u>26a</u>)	112
10.3.	[4-(But-3-enyl-)azetidin-2-on-1-yl-] chloressig- säuretertiärbutylester (<u>27a</u>)	113
10.4.	[4-(But-3-enyl-)azetidin-2-on-1-yl-] triphenyl- phosphoranylidenessigsäuretertiärbutylester (<u>28a</u>)	114
10.5.	8-Oxo-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carbonsäure- tertiärbutylester (<u>23a</u>)	115
11.	<u>Synthese von 7-Oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2- en-2-carbonsäuretertiärbutylester</u> (<u>4a</u>)	117

11.1.	[4-(Prop-2-enyl-)azetidin-2-on-1-yl-]triphenyl- phosphoranylidenessigsäuretertiärbutylester (<u>29a</u>)	117
11.2.	7-Oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carbon- säuretertiärbutylester (<u>4a</u>)	118
12.	<u>Synthese von 6,6-Dimethyl-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]- hept-2-en-2-carbonsäuretertiärbutylester (4b)</u> ...	120
12.1.	Essigsäureisobutenylester (<u>31</u>)	120
12.2.	4-Acetoxy-3,3-dimethylazetidin-2-on (<u>32</u>)	121
12.3.	3,3-Dimethyl-4-(prop-2-enyl-)azetidin-2-on (<u>15b</u>)	123
12.4.	[3,3-Dimethyl-4-(prop-2-enyl-)azetidin-2-on-1- yl-]hydroxyessigsäuretertiärbutylester (<u>16b</u>) ..	126
12.5.	[3,3-Dimethyl-4-(prop-2-enyl-)azetidin-2-on-1- yl-]chloroessigsäuretertiärbutylester (<u>17b</u>)	127
12.6.	[3,3-Dimethyl-4-(Prop-2-enyl-)azetidin-2-on-1- yl-]triphenylphosphoranylidenessigsäuretertiär- butylester (<u>29b</u>)	129
12.7.	6,6-Dimethyl-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en- 2-carbonsäuretertiärbutylester (<u>4b</u>)	130
13.	<u>Synthese von 7,7-Dimethyl-8-oxo-1,3-diazabicyclo- [4.2.0]oct-2-en-2-carbonsäuretertiärbutylester</u> (<u>8b</u>)	132
13.1.	[3,3-Dimethyl-4-(prop-2-enyl-)azetidin-2-on-1- yl-]azidoessigsäuretertiärbutylester (<u>18b</u>)	132

13.2.	[3,3-Dimethyl-4-(prop-2-enyl-)azetidin-2-on-1-yl-] triphenylphosphiniminoessigsäuretertiärbutylester (<u>19b</u>)	134
13.3.	7,7-Dimethyl-8-oxo-1,3-diazabicyclo[4.2.0]oct-3-en-2-carbonsäuretertiärbutylester (<u>20b</u>)	134
13.4.	7,7-Dimethyl-8-oxo-1,3-diazabicyclo[4.2.0]octan-2-carbonsäuretertiärbutylester (<u>21b</u>)	136
13.5.	3-Trifluormethylsulfonyl-7,7-dimethyl-8-oxo-1,3-diazabicyclo[4.2.0]octan-2-carbonsäuretertiärbutylester (<u>22b</u>)	138
13.6.	7,7-Dimethyl-8-oxo-1,3-diazabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carbonsäuretertiärbutylester (<u>8b</u>)	141
14.	<u>Synthese des 8-Oxo-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carbonsäure-Natriumsalzes</u> (<u>23c</u>)	147
14.1.	Fumarsäurediparanitrobenzylester (<u>37</u>)	147
14.2.	2-Hydroxy-2-methoxyessigsäureparanitrobenzylester (<u>38</u>)	147
14.3.	[4-(But-3-enyl-)azetidin-2-on-1-yl-] hydroxyessigsäureparanitrobenzylester (<u>26b</u>)	149
14.4.	[4-(But-3-enyl-)azetidin-2-on-1-yl-] chloressigsäureparanitrobenzylester (<u>27b</u>)	150
14.5.	[4-(But-3-enyl-)azetidin-2-on-1-yl-] triphenylphosphoranylidenessigsäureparanitrobenzylester (<u>28b</u>)	152

14.6.	8-Oxo-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carbonsäure- paranitrobenzylester (<u>23b</u>)	153
14.7.	8-Oxo-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carbonsäure- Natriumsalz (<u>23c</u>)	155
15.	<u>Synthese des 6,6-Dimethyl-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]- hept-2-en-2-carbonsäure-Natriumsalzes</u> (<u>4d</u>)	156
15.1.	[3,3-Dimethyl-4-(prop-2-enyl)-azetidin-2-on-1- yl]-hydroxyessigsäureparanitrobenzylester (<u>16c</u>) .	156
15.2.	[3,3-Dimethyl-4-(prop-2-enyl)-azetidin-2-on-1- yl]-chloroessigsäureparanitrobenzylester (<u>17c</u>) .	158
15.3.	[3,3-Dimethyl-4-(prop-2-enyl)-azetidin-2-on-1- yl]-triphenylphosphoranylidenessigsäurepara- nitrobenzylester (<u>29c</u>)	159
15.4.	6,6-Dimethyl-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en- 2-carbonsäureparanitrobenzylester (<u>4c</u>)	161
15.5.	6,6-Dimethyl-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en- 2-carbonsäure-Natriumsalz (<u>4d</u>)	162
16.	<u>Weg zur Darstellung des 7,7-Dimethyl-8-oxo- 1,3-diazabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carbonsäure- Natriumsalzes</u> (<u>8d</u>)	163
16.1.	[3,3-Dimethyl-4-(prop-2-enyl)-azetidin-2-on-1- yl]-azidoessigsäureparanitrobenzylester (<u>18c</u>) ...	163

16.2.	[3,3-Dimethyl-4-(prop-2-enyl-)azetidin-2-on-1-yl-] triphenylphosphiniminoessigsäureparanitrobenzylester (<u>19c</u>)	164
17.	<u>Wege zur Darstellung des 8-Oxo-1,3-diazabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carbonsäure-Natriumsalzes (<u>8f</u>)</u> .	166
17.1.	mit 4-Ethenylazetidin-2-on (<u>47</u>) als Ausgangsmaterial	166
17.1.1.	4-Ethenylazetidin-2-on (<u>47</u>)	166
17.1.2.	4-Oxiranylazetidin-2-on (<u>51</u>)	168
17.1.3.	4-(1-Hydroxyethyl-)azetidin-2-on (<u>52</u>)	169
17.2.	mit Acetoxybutadien (<u>54</u>) als Ausgangsmaterial ...	170
17.2.1.	Acetoxybutadien (<u>54</u>)	170
17.2.2.	4-(2-Acetoxyethenyl-)azetidin-2-on (<u>55</u>)	171
17.2.3.	4-(2-Acetoxyethyl-)azetidin-2-on (<u>43d</u>)	173
17.3.	mit 4-Brom-1-buten (<u>56</u>) als Ausgangsmaterial	174
17.3.1.	3-Buten-1-ol (<u>58</u>)	174
17.3.2.	4-Brom-1-buten (<u>56</u>)	177
17.3.3.	4-(2-Bromethyl-)azetidin-2-on (<u>43b</u>)	179
17.3.4.	4-(2-Azidoethyl-)azetidin-2-on (<u>43c</u>)	181
17.3.5.	4-(2-Aminoethyl-)azetidin-2-on (<u>42</u>)	182
17.3.6.	8-Oxo-1,3-diazabicyclo[4.2.0]octan-2-carbonsäureparanitrobenzylester (<u>21d</u>)	184
17.3.7.	3-Trifluormethylsulfonyl-8-oxo-1,3-diazabicyclo[4.2.0]octan-2-carbonsäureparanitrobenzylester (<u>22d</u>)	186

17.3.8.	8-Oxo-1,3-diazabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carbon- säureparanitrobenzylester (8e)	188
17.3.9.	8-Oxo-1,3-diazabicyclo[4.2.0]octan-2-carbon- säure (21e)	190
17.3.10.	3-Trifluormethylsulfonyl-8-oxo-1,3-diazabicyclo- [4.2.0]octan-2-carbonsäure-Natriumsalz (22e) ..	191
18.	<u>Strukturverzeichnis aller dargestellten Verbin- dungen und ihre Zuordnung im experimentellen Teil</u>	193

<u>Zusammenfassung</u>	201
------------------------------	-----

<u>Literaturverzeichnis</u>	204
-----------------------------------	-----

verwendete Abkürzungen

Ac:	Acetyl
DBU:	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DMP:	Dimethylformamid
Et:	Ethyl
Me:	Methyl
NBS:	N-Bromsuccinimid
Ph:	Phenyl
pNBz:	para-Nitrobenzyl
t-Bu:	tertiär-Butyl
THF:	Tetrahydrofuran

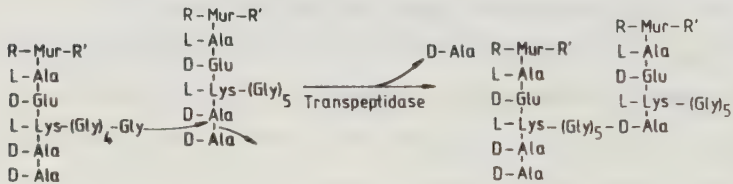
1. Einleitung^{1,2}

Als der schottische Bakteriologe Alexander Fleming im Jahre 1929 durch Zufall in einer Nährlösung den Penicillin bildenden Schimmelpilz *Penicillium notatum* fand, ahnte er sicherlich nicht, welche Lawine an medizinischer, biologischer und nicht zuletzt chemischer Forschungsarbeit er damit auslösen würde. Die β -Lactam-Antibiotika bilden heute mit etwa 60 % Anteil am gesamten Antibiotikamarkt die wichtigste Wirkstoffklasse gegen bakterielle Infektionskrankheiten. Vielfältige Probleme, wie die nur auf bestimmte Bakterien beschränkte Wirksamkeit, die Bildung resistenter Keime, das Auftreten von Allergien und anderes mehr, stellten die Wissenschaft schon früh vor die Aufgabe, neue β -Lactam-Systeme in der Natur zu suchen und im Labor zu entwickeln und zu synthetisieren.

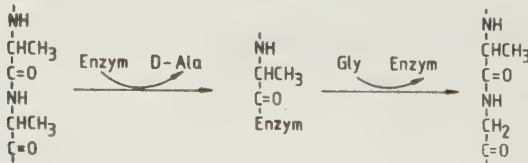
1.1. Wirkungsweise der β -Lactam-Antibiotika^{1,3}

Alle β -Lactam-Antibiotika greifen in den Zellteilungsschritt der Bakterien ein, indem sie die Biosynthese der neu zu bildenden Zellwand hemmen.

Bestimmte Bereiche der Bakterienzellwände bestehen aus sogenannten Mureinschichten, einem dreidimensionalen Netz aus alternierenden Aminosackern. Der Aufbau dieser dreidimensionalen Struktur erfolgt durch enzymatische Quervernetzung einzelner Polysaccharidstränge über ein Tetrapeptid aus L-Alanin, D-Glutaminsäure, L-Lysin, D-Alanin und ein Pentaglycin-Brückenpeptid.



Transpeptidasen katalysieren diese Verknüpfung nach folgendem Schema:



β -Lactam-Verbindungen können diese Quervernetzung unterbinden, indem sie selbst unter Öffnung des Lactam-Ringes die Transpeptidasen acylieren. Im Gegensatz zum natürlichen Vorgang verläuft diese Acylierung jedoch irreversibel. Die Transpeptidasen verlieren damit ihre katalytische Wirkung und sind nicht mehr in der Lage, die Peptidketten miteinander zu verknüpfen⁴. Als Folge zerplatzen die Zellen wegen der zu geringen Stabilität der Zellwand, das Bakterium wird abgetötet.

1.2. Reaktivität und biologische Aktivität

Das biologisch wirksame Prinzip aller β -Lactam-Antibiotika ist also der β -Lactam-Ring und dessen Reaktivität gegenüber biologischen Systemen. Es gibt aber bis heute noch keine einfachen Beziehungen zwischen Reaktivität und biologischer Aktivität^{2,5} und, obwohl die Suche nach Strukturen mit reaktiven β -Lactamen häufig erfolgreich zu neuen natürlichen, halb- und vollsynthetischen biologisch aktiven Derivaten führte, war es doch meist das empirische Vorgehen, das zum Ziel führte.

Die entscheidende Voraussetzung für biologische Aktivität

bleibt jedoch unbestritten die "richtige" Reaktivität des β -Lactams. So stellt sich nun die Frage, welche allgemeinen Struktureigenschaften zur "richtigen" Reaktivität des β -Lactams führen.

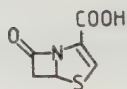
Untersucht man bekannte biologisch aktive Verbindungen auf strukturelle Gemeinsamkeiten hin, so lassen sich häufige Übereinstimmungen feststellen.

Eine erste Voraussetzung schien ursprünglich die bicyclische Struktur zu sein.



1

unwirksam



2

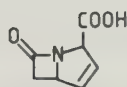
wirksam

Während das unsubstituierte monocyclische Azetidin-2-on 1 biologisch völlig inaktiv ist⁶, zeigt beispielsweise die unsubstituierte bicyclische Penemcarbonsäure 2 beträchtliche Wirksamkeit gegenüber einer Vielzahl von Bakterien⁷⁻¹⁰. Auch die Reaktivität des β -Lactam-Ringes in 1 ist der gegenüber 2 deutlich herabgesetzt.

Als geeignetes Maß für die Reaktivität der β -Lactame gilt

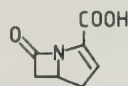
die Bestimmung der Halbwertszeit der hydrolytischen Ringöffnung unter physiologischen Bedingungen, d.h. in verdünntem Phosphatpuffer von pH = 7,4 und bei 37°C. Für 2 wurde die Halbwertszeit auf etwa 20 Stunden bestimmt.

Ein weiterer wichtiger Punkt für wirksame und reaktive β -Lactam-Systeme ist die Einführung einer Doppelbindung in bicyclischen Systemen, die in Konjugation zum Amid-Stickstoff des β -Lactam-Ringes stehen muß¹¹.



3

unwirksam



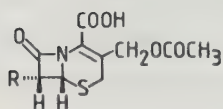
4

wirksam

Während die freie Säure des Δ^2 -Carbapenems 4 biologische Aktivität sowohl gegen grampositive wie gegen gramnegative Bakterien zeigt, erweist sich das Δ^1 -Carbapenem 3 als unwirksam. Die Hydrolysehalbwertszeit liegt bei 3 mit 70 Stunden mehr als 23mal höher als bei 4 mit etwa 3 Stunden.

Als drittes, für biologische Aktivität und Reaktivität

wichtiges Kriterium sei der Einfluß der Seitenkette in 3-Position am β -Lactam-Ring genannt.



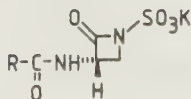
5

5a: R = H; unwirksam

5b: R = $\text{H}_2\text{N}-\underset{\text{COOH}}{\text{CH}}-(\text{CH}_2)_3-\underset{\text{O}}{\text{C}}-\text{NH}-$; wirksam

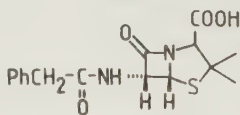
So verliert beispielsweise das 1945 erstmals gefundene Cephalosporin C 5b seine Wirksamkeit völlig, wenn die Seitenkette, wie in 5a, fehlt⁵.

Neben den oben erwähnten gibt es eine Reihe weiterer möglicher Faktoren für antibakterielle Wirksamkeit. Es muß jedoch betont werden, daß kein Faktor für sich alleine die Gewähr für reaktive und biologisch aktive Substanzen bildet. Auch dazu seien für die drei oben genannten Kriterien Beispiele angeführt:



6

wirksam



7

wirksam

Die 1981 erstmals als natürliche Stoffwechselprodukte von Bakterien entdeckten Monobactame 6^{12,13} zeigen zwar nur geringe antibiotische Wirksamkeit, vollsynthetische Vertreter dieser Klasse weisen jedoch ein hohes Wirkungsspektrum gegenüber gramnegativen Bakterien auf, obwohl ein zweites Ringsystem am β -Lactam-Ring fehlt².

Die eindrucksvolle biologische Wirksamkeit des Penicillin G 7, des "Seniors" unter den β -Lactamen, brachte trotz fehlender konjugierter Doppelbindung im Fünfring einen großen Wissenschaftszweig zum Blühen. Auch die bereits angeführten Beispiele 2 und 4 zeigen, daß eine Seitenkette am β -Lactam nicht entscheidend für biologische Wirksamkeit sein muß.

Zusammenfassend sei an dieser Stelle nochmals betont:

Es sind genügend Kriterien bekannt, die zu reaktiven β -Lactamen führen. Welche Kombinationen dieser Kriterien zu biologisch aktiven Verbindungen führen, bleibt jedoch letztlich dem Zufall und dem Glück des Forschers überlassen.

Eine geeignete β -Lactam-Reaktivität kann zu antibakteriellen Eigenschaften führen, zusätzlich muß immer eine geeignete molekulare Struktur gefunden werden, die letztlich zum aktiven Enzym-Substrat-Komplex führt.

2. Strukturplanung eines neuen β -Lactam-Systems

Es gibt vielfältige Möglichkeiten, neue β -Lactam-Systeme zu entwickeln, etwa durch Variation der Seitenketten, der Ringgrößen des zweiten Ringes oder durch Austausch verschiedener Atome im zweiten Ring. Viele dieser Variationen führten zu wirkungsvollen Substanzen, die heute in der Medizin zum Einsatz kommen².

Das Ziel dieser Arbeit sollte es sein, ein neues β -Lactam-System zu planen und zu synthetisieren, mit möglichst einfacher Grundstruktur und unter Vermeidung der Derivatisierung bekannter Systeme.

Auf Seitenketten oder zusätzliche Reste am Ringgerüst sollte nach Möglichkeit verzichtet werden. Als entscheidende Anforderung an das neue System wurde die "richtige" Reaktivität des β -Lactams gestellt, die es mit chemischen Methoden zu erreichen gilt.

2.1. Die "richtige" Reaktivität

Was bedeutet "richtige" Reaktivität?

Wird ein Medikament verabreicht, so soll es möglichst unbehelligt seinen Wirkungsort erreichen, es soll sich

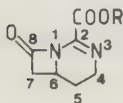
nach Möglichkeit während des Transportes zum Wirkort chemisch nicht verändern, es soll gegen metabolischen Abbau stabil sein. Am Wirkungsort angekommen, soll die Substanz schnell ihre Wirkung entfalten und in der erwünschten Weise im Körper abreagieren.

Für β -Lactame heißt das: Die Verbindung muß den Wirkungsort über den Magen-Darm-Trakt oder über die Blutbahn erreichen, ohne hydrolytisch gespalten zu werden, da sie ansonsten wirkungslos bleibt. Ist der β -Lactam-Ring jedoch zu stabil, vermag er die Transpeptidasen nicht zu acylieren und bleibt damit wieder ohne Wirkung.

Wie bereits erwähnt, hat sich die Hydrolysegeschwindigkeit der β -Lactame im Phosphatpuffer als Maß für die Reaktivität der Substanzen bewährt. Alle bekannten wirksamen β -Lactam-Antibiotika zeigen Halbwertszeiten im Bereich von 10 bis 70 Stunden⁶.

2.2. Das Zielmolekül

Folgende Grundstruktur wurde ausgewählt:



R = Alkyl, Aryl, H, Alkalikation

Die Argumente für die geplante Struktur 8 werden im weiteren ausgeführt.

2.2.1. Der Bicyclus

Durch Anellierung eines zweiten Ringes an das β -Lactam kann auf die Reaktivität des Systems stark Einfluß genommen werden. Dieser Einfluß erstreckt sich auf die beiden möglichen Grenzstrukturen der Amidresonanz¹⁴⁻¹⁶.

Der hohe Anteil der zwitterionischen Grenzstruktur am Gesamtzustand erklärt, warum acyclische Carbonsäureamide eine relativ hohe Stabilität und eine relativ geringe Reaktivität zeigen.



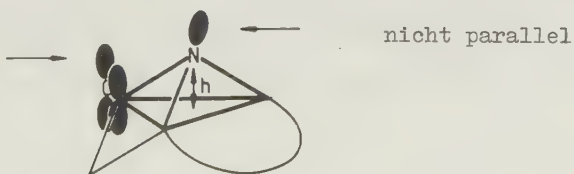
Das freie Elektronenpaar des Amidstickstoffs kann sich parallel zum π -Orbital der Carbonylgruppe einstellen. Damit weist die C-N-Bindung durch die starke Überlappung der beteiligten Orbitale einen beachtlichen Doppelbin-

dungsscharkater, der Amidstickstoff einen hohen Anteil an sp^2 -Hybridisierung auf.

Dieser Effekt wird in monocyclischen β -Lactamen durch die Ringspannung des Vierrings bereits stark unterdrückt. Ein noch größerer Einfluß auf die Hybridisierung des Amidstickstoffs kann aber durch Angliederung eines zusätzlichen Ringsystems genommen werden.



Durch einen zweiten Ring wird der Amidstickstoff im β -Lactam je nach Ringgröße und Ringspannung in eine mehr oder minder pyramidale Anordnung mit seinen drei Nachbaratomen gezwungen. Eine pyramidale Anordnung hat aber zur Folge, daß das mit einem Elektronenpaar besetzte Orbital des Amidstickstoffs nicht mehr parallel zum π -Orbital der Carbonylgruppe steht und eine Delokalisierung damit eingeschränkt wird.



Somit nimmt der C-N-Einfachbindungscharakter zu, das System wird gegenüber einem nucleophilen Angriff am Carbonylkohlenstoff immer empfindlicher.

Ein anellierter Sechsring am β -Lactam, wie in Struktur 8 vorgeschlagen, wird die Reaktivität der Amidbindung sicher weniger erhöhen, als dies beispielsweise ein anellierter Fünfring tun würde. Der Einfluß des kaum gespannten Sechsrings auf die Konformation des Amidstickstoffs muß entsprechend gering, der Anteil der zwitterionischen Grenzstruktur der Amidresonanz am Gesamtbestand relativ hoch bleiben.

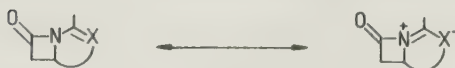


8

Die erwartete hohe Reaktivität des Zielmoleküls 8 kann aber, unabhängig von der nur geringen Aktivierung durch die Anellierung eines Sechsrings, durch weitere Faktoren begründet werden.

2.2.2. Die Doppelbindung in Konjugation zum Amidstickstoff

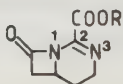
Wie bereits in 1.2. gezeigt, führt eine Doppelbindung in Konjugation zum Amidstickstoff zur Destabilisierung des β -Lactam-Ringes. Dafür gibt es zwei sich ergänzende Erklärungen: Zum ersten wird durch die Einführung der Doppelbindung im zweiten Ring die Ringspannung nochmals erhöht, damit der Anteil der zwitterionischen Grenzformel an der Amidresonanz nochmals herabgesetzt. Zum zweiten kommt eine weitere Resonanz zum Tragen. Das freie Elektronenpaar am Amidstickstoff kann durch die konjugierte Doppelbindung wieder in das benachbarte π -System delokalisiert werden, d.h. es tritt zusätzlich zur Amidresonanz eine Enaminresonanz^{15,16} auf.



Der Anteil der zwitterionischen Grenzstruktur der Enaminresonanz vermindert so den Einfluß der zwitterionischen

Grenzstruktur der Amidresonanz. Damit wird der Einfachbindungscharakter der Lactambindung erhöht, das System noch reaktiver, d.h. weniger stabil gegenüber hydrolytischer Ringöffnung.

2.2.3. Die Einführung eines Stickstoffatoms in 3-Position



Durch die Einführung eines Stickstoffatoms in 3-Position sollte der Einfluß der Enaminresonanz - korrekt handelt es sich nun um eine Amidinresonanz - gegenüber der Amidresonanz zusätzlich erhöht, das Gesamtsystem dadurch nochmals aktiviert werden.

In der zwitterionischen Grenzstruktur der Amidinresonanz muß das zum Amidstickstoff β -ständige Atom die formal auftretende negative Ladung übernehmen. Die in den meisten bicyclischen β -Lactam-Verbindungen an dieser Stelle übliche C-R-Gruppe ist dafür alleine nur wenig geeignet.

Eine Möglichkeit, die negative Ladung zu stabilisieren, bieten elektronenziehende Reste in unmittelbarer

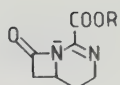
Nachbarschaft zur C-R-Gruppe. Damit wäre aber die ursprünglich gestellte Forderung, nach Möglichkeit keine Seitenketten oder Reste einzuführen, nicht erfüllt.

Eine andere Möglichkeit ist, wie in Struktur 8 vorgeschlagen, die Einführung eines elektronegativeren Elements als Kohlenstoff in den Ring. Stickstoff sollte auf Grund seiner erhöhten Elektronegativität die formal auftretende negative Ladung besser stabilisieren und damit den Einfluß der zwitterionischen Grenzstruktur an der Enaminresonanz erhöhen. Die Folge wäre eine erhöhte Reaktivität des Gesamtsystems.

2.2.4. Die Carboxylgruppe am Kohlenstoff in 2-Position

Alle bisher bekannten bicyclischen β -Lactam-Systeme benötigen für ihre Wirksamkeit im angegliederten Ring zwingend eine Carboxylgruppe am zum Amidstickstoff α -ständigen Kohlenstoff². Dabei liegen die biologisch wirksamen Systeme immer als freie Säure oder als deren Alkalisalze vor. Ihre Ester bleiben im allgemeinen wirkungslos.

Entsprechend war vorgesehen, das Zielmolekül 8 als freie Säure oder als deren Salz zu erhalten.

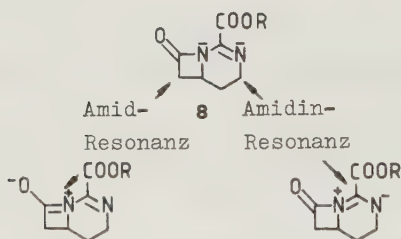


8

R = H, Alkalikation

2.2.5. Zusammenfassung

Zuletzt soll noch einmal verdeutlicht werden, warum 8 als Zielmolekül ausgewählt, und weshalb gerade bei dieser Struktur eine hohe Reaktivität erwartet wurde.



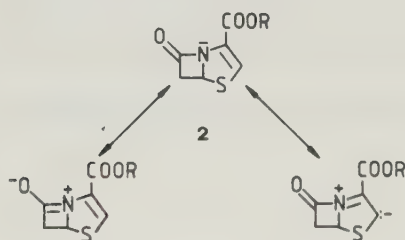
Grenzstruktur, die
die β -Lactam-Reak-
tivität erniedrigt

Grenzstruktur, die
die β -Lactam-Reak-
tivität erhöht

Im Zielmolekül 8 sollten beide zwitterionischen Grenz-

strukturen erwartungsgemäß am Grundzustand stark beteiligt sein. Die das β -Lactam stabilisierende Amidresonanz wird zwar nur wenig behindert werden, die dadurch erniedrigte Reaktivität des β -Lactam-Ringes sollte aber durch den Einfluß der zwitterionischen Amidingrenzstruktur und besonders durch den Einbau des Stickstoffatoms in 3-Position wieder deutlich erhöht werden.

Ein Vergleich mit dem biologisch aktiven Penem-System 2 zeigt:

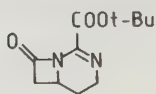


Beim Penem-System 2 sind die beiden zwitterionischen Grenzformeln wenig beteiligt. Der hohe pyramidale Charakter des β -Lactam-Stickstoffs behindert die Amidresonanz, die mangelnde Bereitschaft des Kohlenstoffs, die negative Ladung zu übernehmen, unterdrückt die Enaminresonanz.

Da sich beide Typen der Resonanz gegenläufig auf die Reaktivität auswirken, konnte erwartet werden, daß das

Zielmolekül 8 eine ähnlich hohe β -Lactam-Reaktivität wie das biologisch wirksame Penem-System 2 zeigen würde.

3. Synthese von 8-Oxo-1,3-diazabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carbonsäuretertiärbutylester (8a)



8a

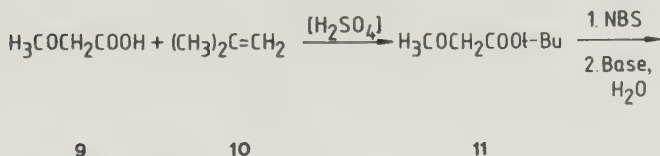
3.1. Der Tertiärbutylester als Modells substanz

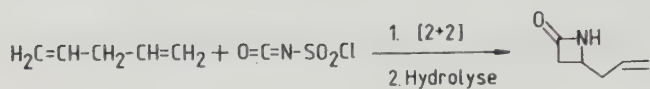
Neben der Darstellung der Zielstruktur 8 war es Ziel dieser Arbeit, auch die Reaktivität des neuen Systems zu messen. Obwohl biologisch aktive Moleküle immer, wie bereits erwähnt, als freie Carbonsäuren oder deren Salze vorliegen, wurde als erstes Syntheseeziel der Tertiärbutylester 8a angestrebt. Erwartungsgemäß würde dieser Ester bei der Bestimmung der Reaktivität des β -Lactams im Phosphatpuffer bei pH 7,4 nicht hydrolysiert werden und damit ein einheitliches Hydrolyseprodukt liefern. Eine einheitliche Reaktionsweise ist die

Voraussetzung für reproduzierbare und zuverlässige kinetische Daten.

3.2. Synthese

Bei der Darstellung von 8a konnte auf weitgehend bekannte Reaktionsfolgen zurückgegriffen werden. So wurde die erste Synthesesequenz erfolgreich nach der von Woodward und Mitarbeitern entwickelten Methode¹⁷ durchgeführt, die zweite Reaktionssequenz wurde an eine Synthese von Aratani und Hashimoto¹⁸ angelehnt. Als Bindeglied zwischen beiden Sequenzen diente die Staudinger-Reaktion^{19,20}, eine Variante der Wittig-Reaktion, die zeitlich noch vor der Wittig-Reaktion entdeckt worden war.

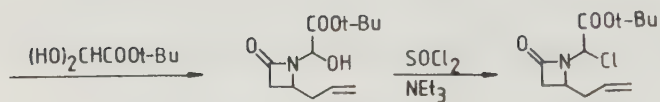




13

14

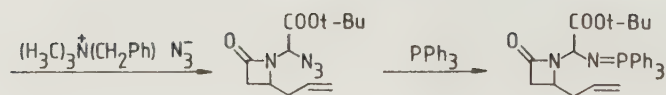
15a



12

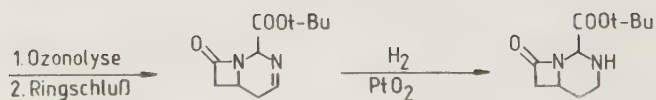
16a

17a



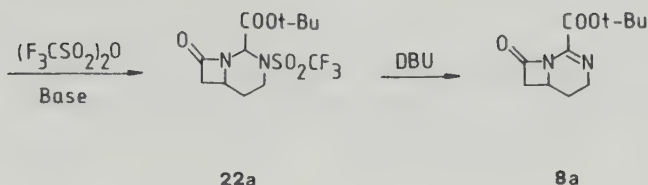
18a

19a



20a

21a



Die Darstellung des Glyoxylsäuretertiärbutylesters 12, der als Gemisch des freien Aldehyds und seines Hydrats vorliegt, gelang unproblematisch nach einer literaturbekannten Vorschrift von Carpino²¹. Die Umsetzung von 12 mit dem racemischen 4-Allyl-substituierten Azetidinon 15a²², einem [2+2]-Cycloadditionsprodukt von 1,4-Pentadien 13 und Chlorsulfonylisocyanat 14, lieferte ein Epimerengemisch der substituierten Hydroxyessigsäure 16a, das anschließend mit Thionylchlorid / Triethylamin zum Chlorid 17a umgesetzt wurde. Austausch des Chloratoms mit Benzyltrimethylammoniumazid (Triton-B-azid) führte zum Azid 18a, dessen Umsetzung mit Triphenylphosphin zum Phosphinimin 19a. Schutz des Phosphinimins mit Trifluoressigsäure⁷, Ozonolyse der C=C-Doppelbindung, Entschützen des Phosphinimins durch alkalische Aufarbeitung und kurzes Stehenlassen bei Raumtemperatur genügte, um die vollständige Ringschlußreaktion zu 20a zu erhalten. 20a mußte anschließend möglichst rasch mit

Wasserstoff und Platin(IV)oxid als Katalysator reduziert werden, um in das stabilere 21a überführt zu werden. Auf dieser Stufe gelang erstmals die Auftrennung der beiden möglichen Epimeren von 21a durch Säulenchromatographie. In später wiederholten Ansätzen wurde auf diese Auftrennung kein besonderer Wert gelegt, da im letzten Reaktionsschritt der Synthese das eine Chiralitätszentrum am Kohlenstoff in 2-Position wegfällt und damit keine epimeren Produkte mehr erhalten werden. Die Einführung der Doppelbindung zwischen C(2) und N(3) konnte zuerst durch Umwandlung von 21a in das Triflat 22a mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid und anschließende Eliminierung mit DBU erreicht werden.

Die Reaktionsfolge von 21a zum Produkt 8a gelang sowohl mit den einzeln isolierten Epimeren von 21a, wie auch mit dem Epimerengemisch. Auch die einzelnen Epimeren des Triflats 22a wurden erhalten, entweder durch Umsetzung der reinen Epimeren von 21a, oder durch säulenchromatographische Auftrennung eines Epimerengemisches von 22a in die einzelnen Komponenten. Der letzte Reaktionsschritt lieferte, unabhängig davon, ob die beiden Epimeren getrennt oder als Gemisch eingesetzt wurden, immer nur das eine und einzige Produkt 8a.

Wie bei Aratani und Hashimoto¹⁸ scheiterten auch in dieser Synthese Versuche, 8a direkt aus 20a, etwa durch basenkatalysierte Umlagerung der Doppelbindung, zu erhalten, so daß hier ebenfalls der von den Autoren vorgeschlagene Weg beschritten werden mußte.

Eine der hier besprochenen Synthese analoge Reaktionssequenz wurde unabhängig von dieser Arbeit von R. J. Stoodley²³ zur Darstellung eines 2-Azacarbapenems - statt des Sechsringes sollte hier der um eine CH₂-Einheit kleinere Fünfring aufgebaut werden - vorgeschlagen. Die praktische Durchführung scheiterte aber bereits auf der Stufe der Bicyclusbildung im Anschluß an die Ozonolyse.

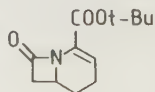
3.3. Hydrolyse von 8a unter physiologischen Bedingungen

Die UV-spektroskopisch ermittelte Halbwertszeit der Hydrolyse im Phosphatpuffer bei pH 7,4 und 37,2°C lieferte den enttäuschend kleinen Wert von 26 Minuten; ein Wert, der weit von den angestrebten 20 Stunden entfernt liegt. Um Hinweise für die Ursache dieser enorm hohen Reaktivität von 8a zu erhalten, sollte untersucht werden, ob bei der Hydrolyse auch wirklich der β -Lactam-Ring und nicht möglicherweise der damit verbundene sechsgliedrige Ring

zerstört wird. Zu diesem Zweck wurde wenig 8a in reinem Wasser gelöst und über längere Zeit bei 37°C stehengelassen. Nach verschiedenen Zeiträumen wurden Proben davon entnommen und gefriergetrocknet. Die davon aufgenommenen IR-Spektren zeigten in keinem Fall mehr die für β -Lactame typische Carbonylschwingung. Das bedeutet, daß wirklich das β -Lactam hydrolysiert wird. Ob der Sechsring dabei unverändert bleibt, kann aus dieser Versuchsreihe nicht abgelesen werden.

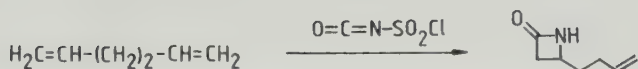
3.4. Synthese des Carbacephemcarbonsäuretertiärbutylesters (23a) als Vergleichssystem

In 2.2.3. wurde erörtert, welche Effekte bei einem Austausch einer CR-Gruppe gegen ein Stickstoffatom zu erwarten sein sollten. Um die Größe dieses Effekts genau zu ermitteln, wurde es jetzt notwendig, die 8a entsprechende Verbindung 23a mit der CH-Gruppierung anstatt des Stickstoffs zu synthetisieren und dessen Halbwertszeit zu messen.



23a

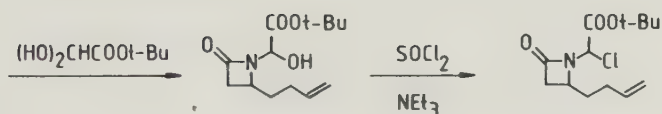
Die Darstellung von 23a gelang über literaturbekannte Wege^{24,25}.



24

14

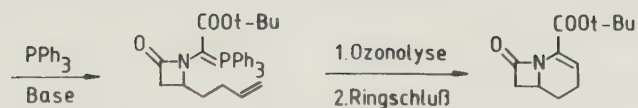
25



12

26a

27a



28a

23a

Der Weg zum Chlorid 27a wurde entsprechend der Synthese von 17a übernommen. Die [2+2]-Cycloaddition von Chlorsulfonylisocyanat 14 mit 1,5-Hexadien 24 liefert das racemische 4-(But-3-enyl-)azetidinon 25. Die Addition des Glyoxylsäuretertiärbutylesters 12 zur Hydroxylverbindung 26a und anschließende Substitution mit Thionylchlorid / Triethylamin führt zum Chlorid 27a. Dessen Umsetzung mit Triphenylphosphin ergibt das Phosphoran 28a, das dann einer Ozonolyse mit nachfolgender Wittig-Ringschlußreaktion unterzogen wird und zum Produkt 23a führt.

3.5. Hydrolyse des Vergleichsystems

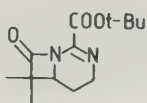
Für das Carbacephem 23a wurde bei 37°C, pH 7,4 ein Wert für die Hydrolysehalbwertszeit von 77 Stunden ermittelt, d.h. durch die CH-Gruppe in 23a wird das System mehr als 177mal stabiler gegenüber der stickstoffhaltigen Verbindung 8a.

4. Stabilisierung durch Methylsubstitution am β -Lactam

Daher ergab sich als nächstes Ziel, die Grundstruktur 8

so zu verändern, daß das System stabiler, nach Möglichkeit aber in der Struktur nicht wesentlich komplizierter wird.

Eine bekannte Möglichkeit der β -Lactam-Stabilisierung bietet die Einführung von Alkylsubstituenten in 3-Position am β -Lactam²⁶. Entsprechend sollte als Nächstes die Synthese des folgenden Moleküls 8b versucht werden:



8b

Methylgruppen sind die einfachsten Alkylsubstituenten, und durch die Einführung zweier Methylgruppen können analytische Probleme mit auftretenden Stereoisomeren bei der Synthese leichter umgangen werden.

4.1. Synthese von Vergleichssystemen

Auch hier empfahl es sich wieder, ein entsprechendes Vergleichssystem zu untersuchen, um Anhaltspunkte über

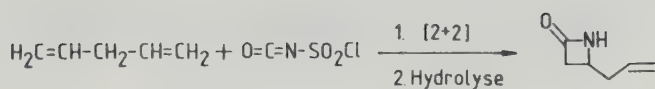
das Ausmaß der Stabilisierung durch die Einführung der Methylgruppen zu erhalten.

Eine zusätzliche Stabilisierung des Carbacephems 23a durch Einführung zweier Methylgruppen schien dabei nicht sinnvoll, da sich die Halbwertszeit von 77 Stunden nochmals erhöhen sollte und sich die Untersuchungen so zeitlich unnötig verzögern würden.

So wurde das von Pfaendler u.a. bereits auf seine Reaktivität hin untersuchte Carbapenemsystem 4 ausgewählt¹¹. Für das Natriumsalz des unsubstituierten Δ^2 -Carbapenems gaben die Autoren eine Hydrolysehalbwertszeit von etwa drei Stunden an. Exakterweise sollten an dieser Stelle aber auch wieder die Tertiärbutylester untersucht und miteinander verglichen werden.

4.1.1. Synthese des unsubstituierten Δ^2 -Carbapenem-3-carbonsäuretertiärbutylesters (4a)

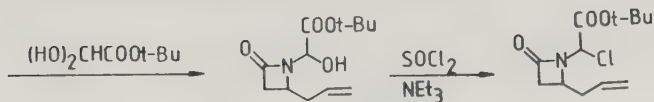
Die Zwischenprodukte 15a, 16a und 17a der literaturbekannten Synthese²⁵ wurden bereits zur Darstellung von 8a herangezogen und konnten hier erneut verwendet werden. Die Umsetzung von 17a zum Phosphoran 29a und dessen anschließende Ozonolyse mit Wittig-Ringschlußreaktion lieferte ebenfalls nach bekanntem Muster das erwünschte Carbapenem 4a.



13

14

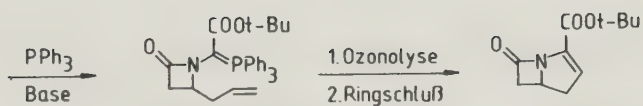
15a



12

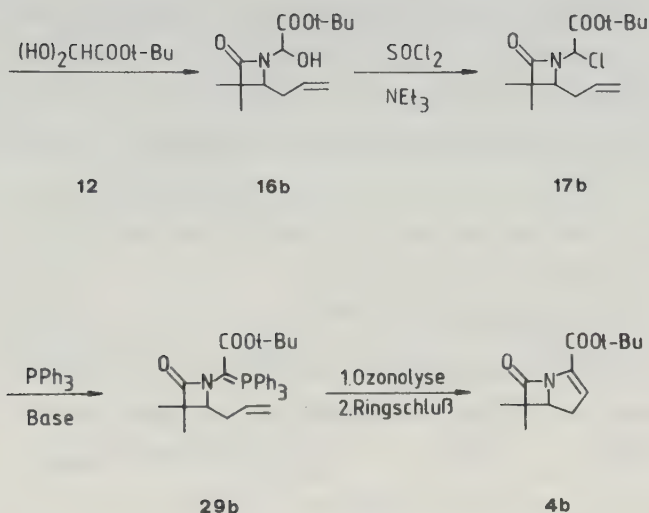
16a

17a



29a

4a



Der Isobutyraldehyd 30 liefert mit Acetanhydrid / Natriumacetat den Enolester 31, der unter $[2+2]$ -Cycloaddition mit Chlorsulfonylisocyanat 14 das entsprechende 4-Acetoxy-3,3-dimethylazetidinon 32 bildet²⁸. Mit dem aus Allylphenylether 33 gebildeten Allyllithiumcuprat²⁹ kann der Acetoxyrest in 32 gegen den Allylrest substituiert werden, es entsteht in guten Ausbeuten das 4-Allyl-3,3-dimethylazetidinon 15b, das über 16b, 17b und 29b in bekannter Weise zum dimethylsubstituierten Δ^2 -Carbapenemester 4b führt.

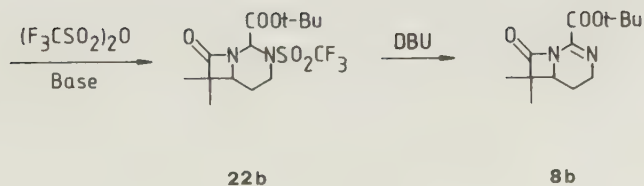
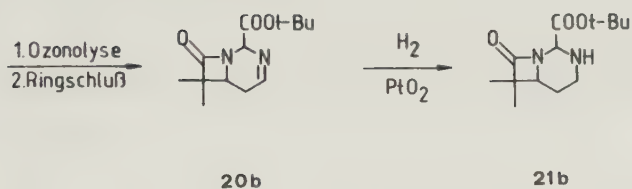
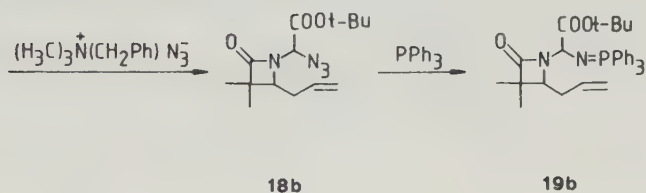
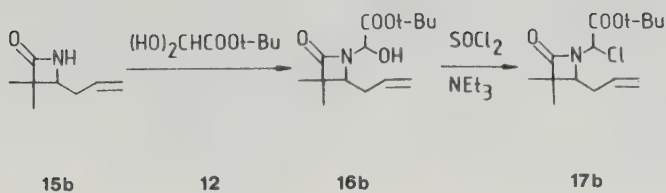
4.2. Kinetische Untersuchungen der Vergleichssysteme

Für den unsubstituierten Δ^2 -Carbapenemtertiärbutylester 4a wurde bei pH 7,4 und 37°C eine Halbwertszeit von zwei Stunden und neun Minuten, für die dimethylsubstituierte Verbindung 4b eine Halbwertszeit von 56 Stunden ermittelt, d.h. die substituierte Verbindung ist etwa 26mal stabiler als die unsubstituierte.

Für ein dimethylsubstituiertes Molekül der Zielstruktur 8b berechnet würde dies, ausgehend von der gemessenen Halbwertszeit von 26 Minuten für 8a, einen Erwartungswert von etwa elf Stunden bedeuten, eine Zeit, die im Rahmen des Geforderten liegen würde.

4.3. Synthese von 7,7-Dimethyl-8-oxo-1,3-diazabicyclo-[4.2.0]oct-2-en-2-carbonsäuretertiärbutylester (8b)

Nachdem die Synthese von 15b als geeignetem Ausgangsmaterial gelungen war, stieß die weitere Umsetzung auf keine nennenswerten Schwierigkeiten, es wurde der zur Darstellung von 8a analoge Weg eingeschlagen.



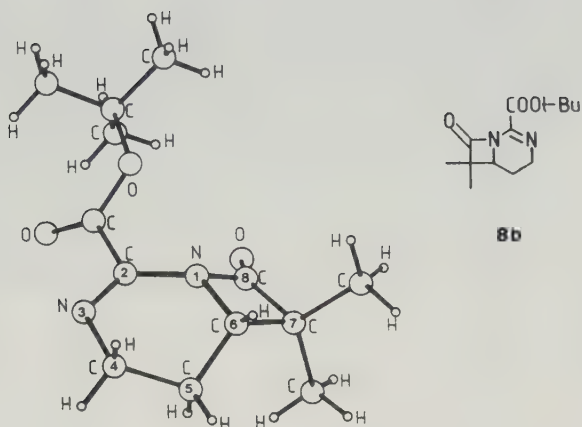
Wieder konnten sowohl auf der Stufe von 21b, wie auf der Stufe von 22b die beiden Epimeren aus dem Gemisch chromatographisch aufgetrennt werden, was für die Darstellung von 8b jedoch wiederum unerheblich war.

4.4. Hydrolyse von 8b unter physiologischen Bedingungen

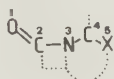
Erneut wurden alle Hoffnungen stark enttäuscht: Die Halbwertszeit der Hydrolyse von 8b betrug bei 37°C und pH 7,4 nur 37 Minuten gegenüber der Halbwertszeit von 8a mit 26 Minuten. Während die Einführung von zwei Methylgruppen beim Carbapenemsystem 4a/4b zu einer 26mal höheren Stabilität führt, wird sie hier nur etwa 1,4mal erhöht.

4.5. Röntgenstrukturanalyse von 8b

Im Gegensatz zum unsubstituierten 8a gelang es, das Produkt 8b kristallin zu erhalten und die Struktur anschließend durch eine Röntgenstrukturanalyse zu sichern. Ausführlichere Daten und Ergebnisse werden im experimentellen Teil angegeben.

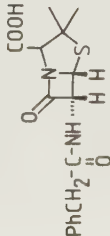
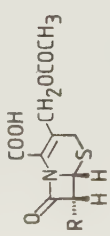
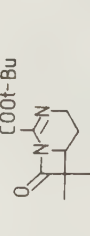
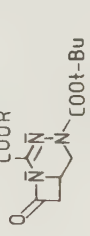


In Tabelle 1 werden verschiedene Bindungslängen von 8b denen anderer β -Lactam-Verbindungen gegenübergestellt. Um die Daten besser miteinander vergleichen zu können, werden im folgenden die an den Bindungen beteiligten Atome willkürlich durchnummeriert:



Die Werte für 8b belegen eindrucksvoll, warum dieses System so wenig stabil gegenüber hydrolytischer Ringöffnung sein muß. Die im Vergleich zu anderen Systemen sehr kurze

Tabelle 1: Bindungslängen bei verschiedenen β -Lactam-Systemen (in Å)

Formel	Name / Bezeichnung	O(1)-C(2)	C(2)-N(3)	N(3)-C(4)	C(4)-X(5)
	Penicillin V ¹⁶	1,21	1,46	1,46	1,57
	Cephalosporin C ¹⁶ R = $-\text{HNC}(\text{CH}_2)_3\text{CHCOO}^-$ NH_3^+	1,209(15)	1,385(13)	1,419(14)	1,329(19)
	Δ^2 -Carbapenem- acetonyl ester ¹¹	1,194	1,419	1,438	1,359
	<u>8b</u>	1,160(15)	1,452(14)	1,403(11)	1,256(13)
	<u>34</u> , R = t-Bu ³²	-	1,407(3)	1,391(3)	1,284(3)
	freie Carbonsäure- amide ¹⁶	1,24	1,32	-	-

O(1)-C(2)-Carbonylbindung und die lange C(2)-N(3)-Amidbindung im β -Lactam von 8b zeigen den geringen Einfluß der zwitterionischen Grenzstruktur der Amidresonanz. Die durchschnittliche Länge einer C-N-Einfachbindung liegt im Bereich von $1,47 \text{ \AA}^{30}$. Dieser Wert wird in der Amidbindung von 8b mit $1,45 \text{ \AA}$ annähernd erreicht, ein für bicyclische β -Lactam-Verbindungen ungewöhnlich großer Wert!

Etwas schwieriger abzuschätzen ist die Beteiligung der auf Seite 13 diskutierten Amidinresonanz, die in ihrer Wirkung der Amidresonanz entgegengesetzt ist und deshalb die β -Lactam-Bindung schwächt.

Als Folge der Amidinresonanz ist eine Verlängerung der C(4)-X(5)-Bindung und gleichzeitig eine Verkürzung der N(3)-C(4)-Bindung zu erwarten. Leider liegen keine Vergleichswerte der Bindungslängen von ähnlichen Systemen, etwa einer α -Iminoessigsäure oder einer Monoamidinooxalsäure, vor, weshalb das Ausmaß der Amidinresonanz in 8b auf diese Weise nicht bestimmt werden kann.

Die Beteiligung der zwitterionischen Grenzstruktur der Amidinresonanz am Bindungszustand von 8b läßt sich jedoch durch einen Vergleich mit der Situation im Cephalosporin C ableiten: Die Röntgenstrukturanalyse des Cephalosporin C¹⁶ zeigt, daß die C(4)-C(5)-Doppelbindung ($1,33 \text{ \AA}$)

deutlich länger als die entsprechende Bindung der (dimeren) Acrylsäure ($1,30 \text{ \AA}$)³¹ und nur geringfügig kürzer als eine typische unkonjugierte C=C-Doppelbindung ($1,34 \text{ \AA}$)³⁰ ist. Durch diese Werte gilt die Enaminresonanz beim Cephalosporin C als erwiesen.

Ähnlich wie im Cephalosporin C liegt auch hier in 8b eine etwas verkürzte C(4)-N(5)-Bindung ($1,26 \text{ \AA}$) vor, verglichen mit typischen unkonjugierten C=N-Bindungen ($1,28 \text{ \AA}$)³⁰ von Iminen. Die Bindungsverhältnisse von 8b sind denjenigen des Cephalosporin C weitgehend ähnlich, damit dürfte auch die Amidinresonanz am Bindungssystem von 8b entsprechend beteiligt sein.

Dies bestätigt sich durch eine erheblich verkürzte N(3)-C(4)-Bindung ($1,40 \text{ \AA}$). Im Vergleich zu den anderen Systemen mit konjugierter Doppelbindung zum Lactam-Stickstoff ($1,42 - 1,44 \text{ \AA}$) liegt hier eine der kürzesten Bindungen überhaupt vor. Gerade diese Bindung aber wird bei der zwitterionischen Grenzformel der Amidinresonanz erheblich verkürzt erwartet.

Zusammenfassend bedeutet das: Eine Stabilisierung von 8b durch starke Amidresonanz ist sicherlich nicht gegeben, dafür ein gewisser Anteil an destabilisierend wirkender Amidinresonanz. Damit kann die hohe Reaktivität von 8b befriedigend erklärt werden.

Zusätzlich werden in Tabelle 1 noch die Bindungslängen eines erstmals von Stoodley und Mitarbeitern dargestellten Diazacarpacephems 34 zum Vergleich mit 8b angegeben³². Obwohl 34 zum Teil erhebliche strukturelle Abweichungen zu 8b aufweist, zeigen die Bindungslängen in den gemeinsamen Strukturbereichen eine erstaunlich hohe Übereinstimmung.

Tabelle 2 zeigt die gute Korrespondenz der β -Lactam-Carbonylschwingung im IR-Spektrum mit der O(1)-C(2)- und der C(2)-N(3)-Bindungslänge verschiedener β -Lactame. Hohe Wellenzahlen bedeuten hohen Doppelbindungscharakter, damit kurze Carbonylbindung und lange Amidbindung.

Tabelle 2:

	C=O-Streckschwingung (cm^{-1})	Bindungslängen ($\text{\AA}$)	
		O(1)-C(2)	C(2)-N(3)
Penicilline ¹⁶	1770 - 1780	1,20(1)	1,37(1)
Cephalosporine ¹⁶	1764 - 1776	1,21(1)	1,38(1)
Δ^2 -Carbapenem-acetonylester ¹¹	1785	1,194	1,419
<u>8b</u>	1790	1,160(15)	1,452(14)
<u>34</u> , R = t-Bu ³²	1790	-	1,407(3)
freie Säureamide ¹⁶	1600 - 1680	1,24	1,32 ₅

Tabelle 3 schließlich zeigt den Abstand des Amidstickstoffs von der Ebene, die seine drei Substituenten bilden, also die Höhe h einer Pyramide mit Stickstoff an der Spitze.

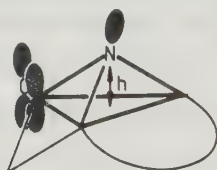


Tabelle 3:

	Pyramidenhöhe h (Å)	Hydrolysehalbwertszeit
Penicillin V ¹⁶	0,40	-
Cephalosporin C ¹⁶	0,32	-
Δ^2 -Carbapenem-Natriumsalz ¹¹	0,50	ca. 3 Stunden
<u>8b</u>	0,28	37 Minuten
<u>34</u> ³²	R = t-Bu: 0,28	R = Na: in D ₂ O über 24 Stunden stabil

Wie früher schon erwähnt, können aus diesen Werten Erkenntnisse über die Reaktivität des Systems erhalten werden. Die Höhe h der Pyramide dient als Maß für den sp^3 -Charakter des Amidstickstoffs. Ein hoher sp^3 -Charakter bedeutet geringe Amidresonanz, damit hohe Reaktivität des β -Lactams. Die geringe Amidresonanz wurde bereits

vorher festgestellt und diskutiert, dennoch weist die Pyramide in 8b neben der in 34 die geringste Höhe aller Vergleichssysteme auf, was eigentlich zu einer geringeren Reaktivität des β -Lactams führen sollte. Erneut liefert der hohe Anteil der Amidinresonanz die Erklärung für diesen scheinbaren Widerspruch. Die Amidinresonanz bedingt einen gewissen Doppelbindungsanteil der N(3)-C(4)-Bindung. Dadurch wird nicht nur die Amidresonanz gestört, sondern auch die pyramidale Anordnung des Amidstickstoffs durch einen zusätzlichen sp^2 -Anteil. Die Folge ist eine Abflachung der Pyramide ohne Verlust der hohen Reaktivität.

Der erhebliche Anteil der Amidresonanz in 34 (vgl. Tab. 1, C(2)-N(3)-Bindungslänge) am Gesamtzustand ist für die beachtliche Stabilität des Mononatriumsalzes von 34 gegenüber 8b verantwortlich.

4.6. pH-Abhängigkeit der Hydrolyse von β -Lactamen

Fassen wir die bisherigen Ergebnisse nochmals zusammen:

- Der Austausch einer CH-Gruppe in 23a gegen ein Stickstoffatom in 8a führt zu einer drastischen Destabilisierung,
- die Einführung zweier Methylgruppen in 4b führt gegen-

über dem unsubstituierten Carbapenem 4a zu einer hohen Stabilisierung,

- die Einführung zweier Methylgruppen in 8b führt im Gegensatz dazu zu keiner nennenswerten Stabilitätsänderung gegenüber 8a, und
- in den Verbindungen vom Typ 8 findet die Hydrolyse sicher am β -Lactam-Ring statt.

Um nun mögliche Erklärungen für diese widersprüchlichen Ergebnisse zu finden, wurde zunächst untersucht, wie sich Änderungen des pH-Wertes auf die Stabilität der verschiedenen Systeme auswirken. Dazu sollten der unsubstituierte Carbapenemtertiärbutylester 4a und das soeben dargestellte 8b bei verschiedenen pH-Werten hydrolysiert und ihre Halbwertszeiten miteinander verglichen werden.

Tabelle 4:

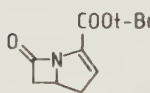
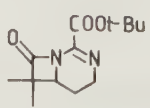
 <u>4a</u>			 <u>8b</u>		
pH	T(°C)	t _{1/2} (min)	pH	T(°C)	t _{1/2} (min)
4,35	37,3	9	4,63	36,6	7
5,94	37,3	100	6,12	36,8	24
7,40	37,0	129	7,40	37,0	37
7,92	37,5	110	8,08	36,8	40
9,14	37,3	54	9,22	36,8	45

Tabelle 4 stellt die Meßergebnisse in beiden Systemen gegenüber.

Bei 4a entsprechen die Resultate den Erwartungen: Das Stabilitätsoptimum liegt im Bereich um den Neutralpunkt. Zu höheren und niedrigeren pH-Werten nimmt die Stabilität ab, die Geschwindigkeit der sauer bzw. alkalisch katalysierten Hydrolyse wird mit zunehmender Entfernung vom Neutralpunkt immer größer.

8b scheint sich etwas anders zu verhalten: Nur im sauren Bereich hydrolysiert 8b schneller gegenüber dem Neutralbereich, der Effekt ist allerdings geringer als bei 4a. Bei Abnahme von etwa drei pH-Einheiten hydrolysiert das β -Lactam 4a etwa 14 bis 15mal, 8b aber nur etwa 5mal schneller als im Neutralen.

Die Meßwerte der alkalischen Hydrolyse von 8b entsprechen im Gegensatz zu denen von 4a überhaupt nicht den Erwartungen. Hier scheint die Zerfallsgeschwindigkeit gegenüber dem Neutralbereich stehenzubleiben, ja evtl. sogar noch etwas langsamer zu werden. Dieses Phänomen läßt sich aber weder mit elektronischen, noch mit sterischen Argumenten ausreichend erklären. Eine Herabsetzung der Elektrophilie des Carbonylkohlenstoffes am β -Lactam in 8b, etwa durch Substituenten mit elektronenschiebender Wirkung oder die Beteiligung irgendwelcher destabilisie-

render Resonanzstrukturen, ist ebensowenig gegeben wie eine räumliche Einschränkung. Zwar befinden sich α -ständig zur β -Lactam-Carbonylgruppe zwei Methylgruppen, die den Angriff eines Hydroxylions möglicherweise behindern könnten, diese ragen aber weg vom Vierring und damit weg von der Carbonylgruppe. Einen sterischen Einfluß dürften sie so kaum ausüben.

Dieses eigentümliche Verhalten von 8b muß also vorläufig wieder einmal ohne weitere Erklärung zur Kenntnis genommen werden. Als Ergebnis des gesamten Versuches kann eine unterschiedliche pH-Abhängigkeit von 4a und 8b bei der Hydrolyse festgestellt werden.

5. Sind Natriumsalze der Weg zum Erfolg?

Bis zu diesem Punkt wurden also die Erwartungen der Strukturplanung nicht erfüllt. Ein stabilisierender "Dimethyleffekt" war in 8b nicht zu erkennen. Auch die Hydrolyse scheint nach einem anderen Mechanismus als bei herkömmlichen β -Lactam-Antibiotikas abzulaufen. Befriedigende Erklärungen für dieses unerwartete Verhalten konnten bisher nicht gefunden werden.

Eine zunächst nicht weiter berücksichtigte Beobachtung gab dennoch Anlaß dazu, das Strukturkonzept von 8 nicht ganz aufzugeben und eine neue Variante zu verfolgen. Dieser beobachtete Effekt bezog sich auf die gemessenen Halbwertszeiten beim Δ^2 -Carbapenem 4: Der Wert für den Tertiärbutylester 4a lag bei zwei Stunden und neun Minuten, Pfaendler u.a. ermittelten, wie bereits erwähnt, für das Natriumsalz von 4 einen Wert von etwa drei Stunden. Beruht dieser Unterschied auf Abweichungen der Meßbedingungen oder liegt im Natriumsalz eine stabilisierende Wirkung gegenüber dem Tertiärbutylester? Das sollte zunächst an den beiden bereits dargestellten Systemen 23a und 4b untersucht werden.

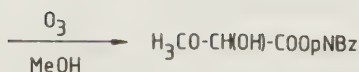
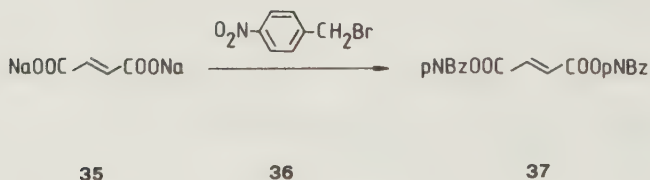
5.1. Synthese des Carbacephemcarbonsäure-Natriumsalzes (23c)

Zur Darstellung des Salzes mußte zunächst ein Ester gefunden werden, der alle Syntheseschritte schadlos übersteht und der in der letzten Stufe selektiv gespalten werden kann. Als geeignete Verbindung wurde der para-Nitrobenzylester in Betracht gezogen. Er ist säure- und alkalistabil, kann aber hydrogenolytisch abgebaut werden. Dafür besteht die unerwünschte Möglichkeit, bei der Ester-

spaltung mit Wasserstoff die C=C-Doppelbindung im Bicyclus mitzureduzieren. Dieses Problem konnte jedoch einfach gelöst werden.

Im Prinzip war es möglich, die bereits bekannten Reaktionen bei der Synthese des para-Nitrobenzylesters 23b zu übernehmen. Anstelle des Tertiärbutylglyoxylats 12 mußte nur der Glyoxylsäureparanitrobenzylester 38 als Ausgangsmaterial verwendet werden.

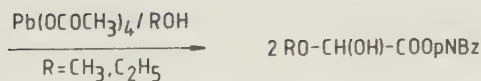
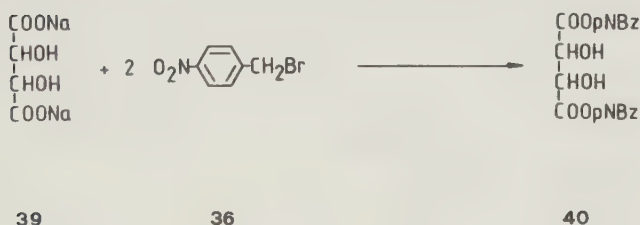
Die Synthesesequenz 35 bis 38 wurde bereits früher erfolgreich mit dem entsprechenden Acetonylester durchgeführt⁹.



38

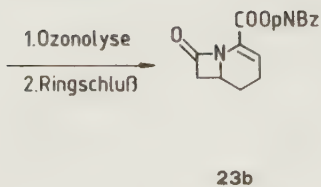
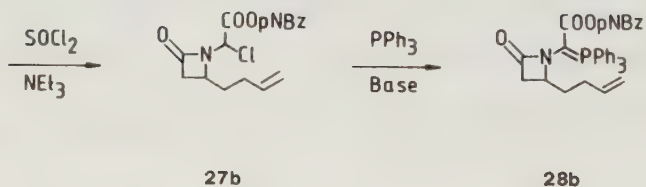
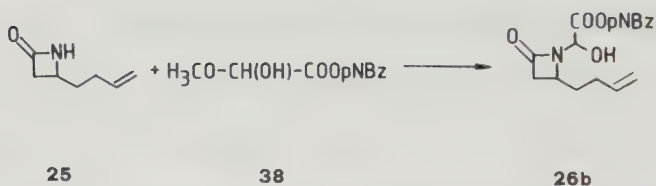
Nach der Veresterung des Fumarsäuredinatriumsalzes 35 mit para-Nitrobenzylbromid 36 zum Diester 37 wird dieser ozonolytisch gespalten. Durch Methanolzugabe erhält man ein Produkt, das überwiegend aus dem Methylhalbacetal des Glyoxylsäureparanitrobenzylesters 38 besteht.

Die ebenfalls literaturbekannte Synthese⁸ von 38 über die Spaltung des Weinsäureparanitrobenzylesters 40, dem Umsetzungsprodukt des Weinsäuredinatriumsalzes 39 mit zwei Äquivalenten para-Nitrobenzylbromid 36, wurde ebenfalls versucht, führte aber zu einem weit weniger reaktiven Produkt 38 und blieb trotz säulenchromatographischer Reinigung immer mit einer weiteren Komponente verunreinigt. Auch in späteren Reaktionsstufen konnte diese Verunreinigung nie vollständig abgetrennt werden.

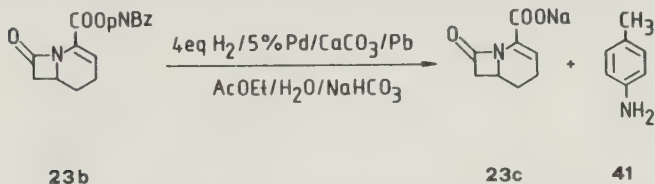


38 (wenn R = CH₃)

Der weitere Aufbau zu 23b gelang wie üblich:



Als geeigneter Katalysator für die selektive Hydrierung des para-Nitrobenzylesters 23b erwies sich der Lindlar-katalysator (5 % Palladium auf Calciumcarbonat, vergiftet mit Blei), selbst bei der Hydrierung über Nacht bei Raumtemperatur blieb die C=C-Doppelbindung unangetastet. Zusätzlich wurde die Reaktion zweiphasig durchgeführt: Ein Äquivalent Natriumbicarbonat, gelöst in Wasser, überführte die gebildete freie Säure sofort in das entsprechende Carboxylation und damit aus der organischen in die wäßrige Phase. Gleichzeitig erfolgte so die Abtrennung vom benzyllischen Abspaltungsprodukt para-Toluidin 41. Nach Eindampfen des Wassers konnte das farblose, feste Natriumsalz 23c erhalten werden.



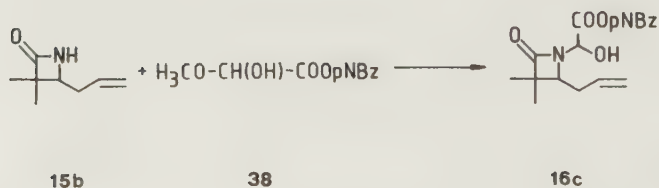
5.2. Kinetik der Hydrolyse von 23c

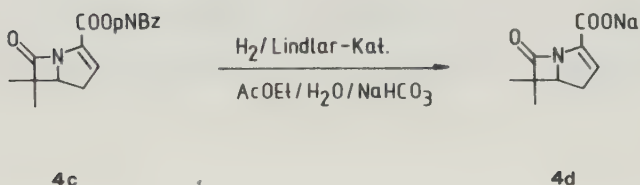
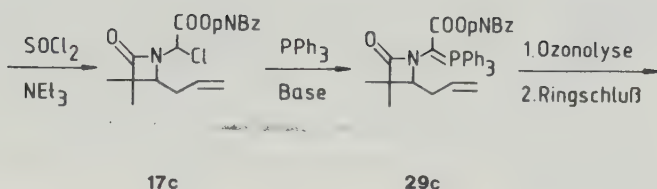
Zur Erinnerung: Die Halbwertszeit des Tertiärbutylesters 23a

betrug 77 Stunden. Das Natriumsalz 23c blieb unter denselben Bedingungen, bei pH 7,4 und 37°C, über acht Wochen völlig stabil, es konnte keine Abnahme der Extinktion im UV-Spektrum verfolgt werden. Auch das Protonenspektrum von 23c wies auf keinerlei Zersetzung hin.

5.3. Synthese des dimethylsubstituierten Carbapenem-carbonsäure-Natriumsalzes (4d)³³

Wieder wurde die übliche Reaktionssequenz herangezogen und wieder konnte in der letzten Stufe der Ester 4c selektiv mit dem Lindlarkatalysator gespalten werden, ohne daß die C=C-Doppelbindung mithydriert wurde.





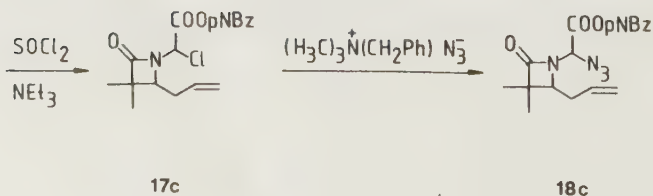
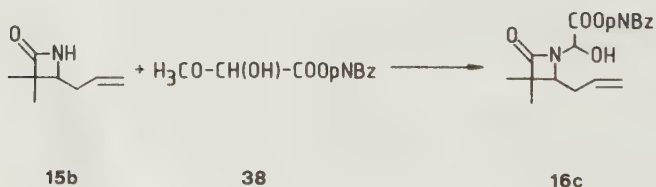
5.4. Kinetik der Hydrolyse von 4d

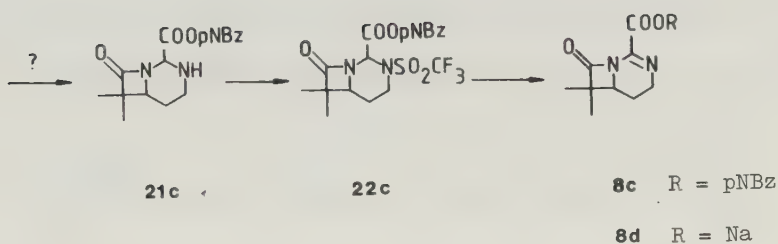
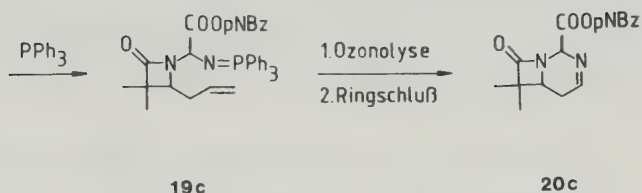
Die Hydrolysehalbwertszeit unter physiologischen Bedingungen für 4d lag bei 136 Stunden, d.h. erneut zeigt das Natriumsalz eine höhere Stabilität als der Tertiärbutylester 4b mit einer Halbwertszeit von nur 56 Stunden. Damit schien ein neuer möglicher Ausweg gefunden zu sein, auch stabilere Verbindungen vom Typ 8 darstellen zu können.

6. Wege zur Synthese der Natriumsalze mit der Zielstruktur 8

6.1. Weg zur Darstellung des 7,7-Dimethyl-8-oxo-1,3-diazabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carbonsäure-Natrium-salzes (8d)

Zunächst sollte versucht werden, die dimethylsubstituierte Verbindung 8c als para-Nitrobenzylester nach altbewährtem Muster zu synthetisieren, um dann im letzten Schritt durch hydrogenolytische Esterspaltung das Natrium Salz 8d zu erhalten.





Bereits auf der Stufe des Azids 18c zeichnete sich ab, daß die para-Nitrobenzylester gegenüber den Tertiärbutylestern stärker zur Zersetzung neigen, d.h. sie ließen sich nicht ohne geringfügige Zersetzung säulenchromatographisch reinigen. Dies wiederholte sich auch beim Phosphinimin 19c. In den vorangegangenen Synthesen konnten die Phosphinimine 19a und 19b ungereinigt weiter umgesetzt werden, hier zeigte das Dünnschichtchromatogramm

des Rohprodukts mehrere zusätzliche Substanzflecken, so daß versucht werden mußte, die Verbindung säulenchromatographisch zu reinigen. Wegen der leichten Hydrolysefähigkeit der Phosphinimine gelang dies ebenfalls nur bedingt.

Eine mit den herkömmlichen Methoden unüberwindbare Schwierigkeit ergab sich zuletzt mit dem bicyclischen Imin 20c. Bei der Hydrierung wurde der para-Nitrobenzylester natürlich mitgespalten, das dabei gebildete Produkt ging bei der Aufarbeitung in die wäßrige Phase über und konnte nie wieder isoliert werden. Die basenkatalysierte Umlagerung der Doppelbindung in 20c zum erwünschten Produkt 8c wurde auch hier nochmals versucht, blieb jedoch erfolglos. So mußte dieser Syntheseweg zuletzt völlig aufgegeben werden.

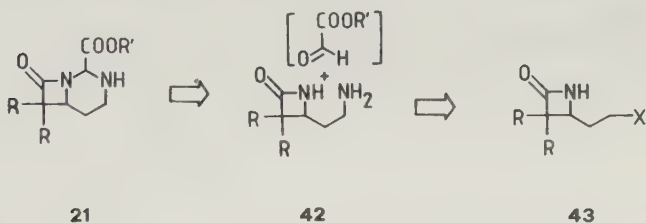
6.2. Weg zur Darstellung des 8-Oxo-1,3-diazabicyclo- [4.2.0]oct-2-en-2-carbonsäure-Natriumsalzes (8f)

Es war nun also nötig geworden, eine neue Methode zur Darstellung der gewünschten Verbindung zu entwickeln. Es sollte dabei genügen, auf die Stufe des gesättigten bicyclischen Amins 21 zu gelangen; die vorzeitige Hydrierung

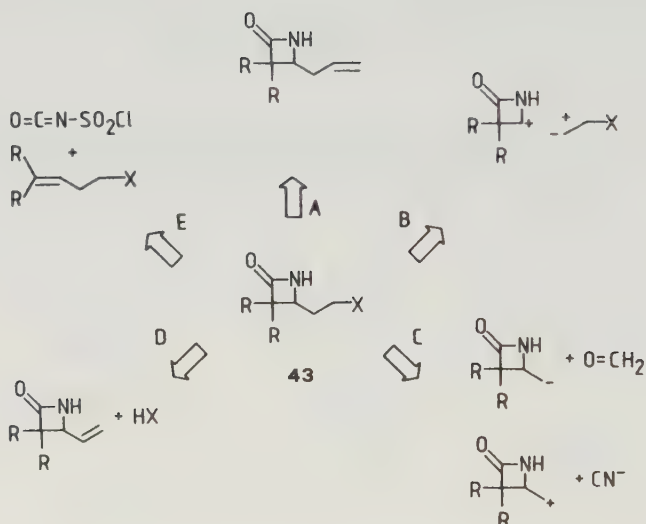
mußte umgangen werden, die Reaktionssequenz von 21 bis hin zum Produkt 8 sollte nach der bewährten Art keine Probleme mit sich bringen.

6.2.1. Darstellung von 8-Oxo-1,3-diazabicyclo[4.2.0]-octan-2-carbonsäureparanitrobenzylester (21d)

Wie läßt sich nun aber das Amin 21 darstellen? Folgende retrosynthetischen Dissektionsschritte sind denkbar:



Für die Darstellung der Schlüsselverbindung 43 kommen mehrere Synthesemöglichkeiten in Frage.



A: Ozonolyse der Seitenkette mit anschließender Reduktion

B: Substitution am β -Lactam

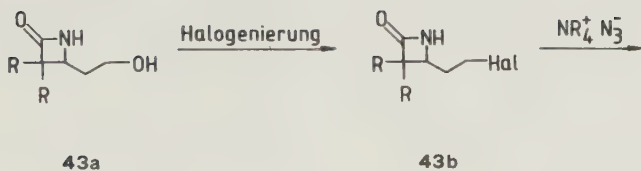
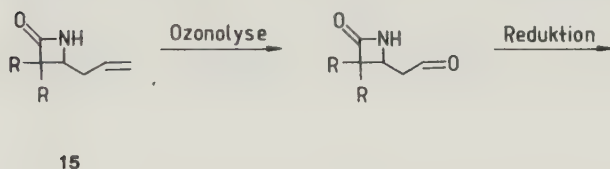
C: Verlängerung der Seitenkette

D: HX-Addition entgegen der Markownikow-Regel

E: $[2+2]$ -Cycloaddition

Der einzuschlagende Weg sollte möglichst wenige Stufen, einfach durchzuführende Reaktionen mit möglichst hohen Ausbeuten enthalten und nicht zuletzt von billigen Edukten ausgehen. Die [2+2]-Cycloaddition mit Chlorsulfonylisocyanat 14 sollte erst in einem möglichst späten Stadium erfolgen, um den β -Lactam-Ring möglichst geringen Reaktionsbelastungen auszusetzen.

Zunächst schien sich der Weg A anzubieten:





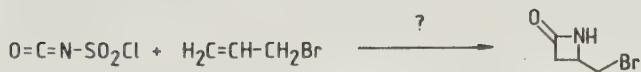
Das allylsubstituierte β -Lactam stand sowohl in 15a ($\text{R} = \text{H}$) wie im dimethylsubstituierten 15b ($\text{R} = \text{CH}_3$) zur Verfügung. Abgesehen von der weder einfachen noch billigen Darstellung der Edukte wäre noch eine Vielzahl von Stufen nötig, um zum Amin 42 zu gelangen: 1. Ozonolyse, 2. Reduktion zum Alkohol 43a ($\text{X} = \text{OH}$), 3. und 4. Substitution, erst gegen ein Halogenid zu 43b ($\text{X} = \text{Hal}$), dann gegen Azid zu 43c ($\text{X} = \text{N}_3$) und schließlich 5. Reduktion zum Amin 42. So sollte diese Sequenz erst dann verfolgt werden, wenn alle anderen Möglichkeiten nicht zum Erfolg führen würden.

Auch die Methode B über eine Substitutionsreaktion am β -Lactam-Ring schien problematisch. Zwar ist eine Substitution am β -Lactam mit einer geeigneten Austrittsgruppe in 4-Position am β -Lactam-Ring durchaus möglich³⁴ - auf diese Art wurde ja auch bereits 15b dargestellt -, als

Substituent müßte aber selektiv ein geeignetes 1,2-disubstituiertes Ethanderivat eingeführt werden, und hier schien die Schwierigkeit dieser Methode zu liegen.



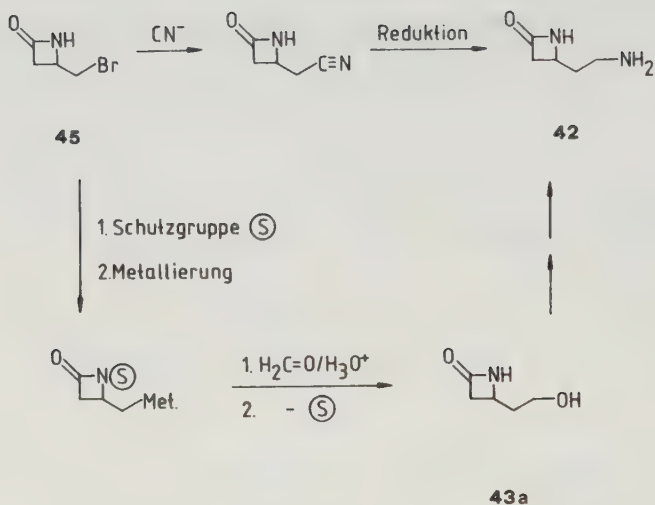
Der Weg C wurde nun erstmals eingeschlagen:



14

44

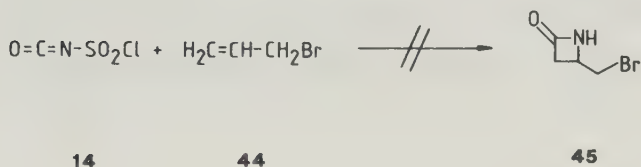
45



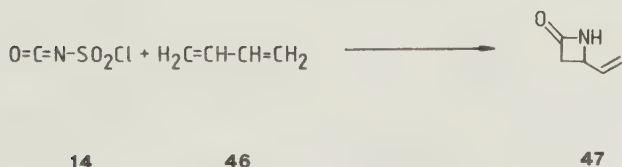
Die [2+2]-Cycloaddition von Chlorsulfonylisocyanat 14 mit Allylbromid 44 sollte zum brommethylierten Azetidinon 45 führen, der Austausch des Bromids gegen einen Nitrilrest und anschließende Reduktion sollten in wenigen Schritten das Amin 42 liefern.

Eine zusätzliche, allerdings wieder vielstufigere Möglichkeit wäre die Umpolung des Bromids 45, etwa über eine metallorganische Zwischenstufe, Kondensation mit Formaldehyd zu 43a und weiterer Umsetzung wie in Weg A

Leider scheiterte die Synthese bereits an der ersten Stufe. Auch nach wochenlangem Stehenlassen, sowohl im Kühlschrank wie bei Raumtemperatur, erfolgte nicht in geringsten Spuren die Cycloaddition von 14 an 44. Je nach Reaktionstemperatur war eine mehr oder minder schnelle Zersetzung zu beobachten.

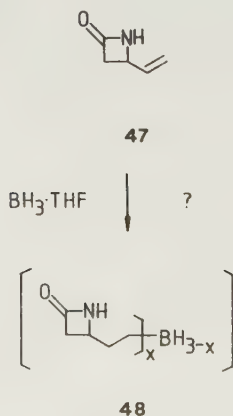


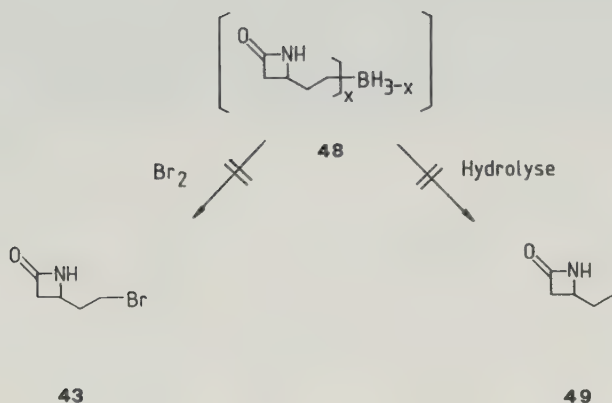
Die Möglichkeit D war deshalb so verlockend, weil die [2+2]-Cycloaddition von Chlorsulfonylisocyanat 14 mit Butadien 46 zum Vinylazetidinon 47 einfach und in für diese Reaktion ausgesprochen guter Ausbeute ablief^{35,36}.



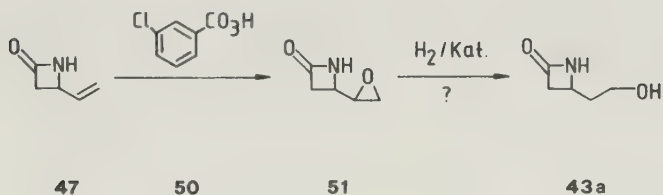
Obwohl die HX-Addition in mehreren Reaktionsvarianten versucht wurde, gelang bedauerlicherweise nie die Addition entgegen der Markownikow-Regel.

Die erste Idee war, die C=C-Doppelbindung zu hydroborieren³⁷⁻⁴² und anschließend sofort mit Brom zu versetzen, um direkt zum Bromid 43b zu gelangen. Diese Methode war erfolgreich von H. C. Brown, allerdings ausschließlich an ungesättigten Kohlenwasserstoffen, entwickelt worden. In diesem Fall blieb sie erfolglos. Bereits bei der Zugabe von $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ setzte eine starke Gasentwicklung ein. Um zu sehen, ob zumindest das Hydroborierungsprodukt 48 entstanden war, wurde der Ansatz hydrolysiert und spektroskopisch untersucht. Das IR-Spektrum zeigte zwar noch die für β -Lactame typische Carbonylschwingung, das Protonen-NMR-Spektrum entsprach jedoch nicht dem des erwarteten, gesättigten Ethylazetidinons 49.



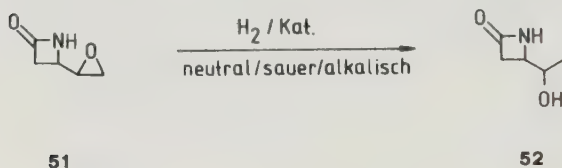


Eine andere Chance, zu 43a zu gelangen, schien folgende Reaktionssequenz:

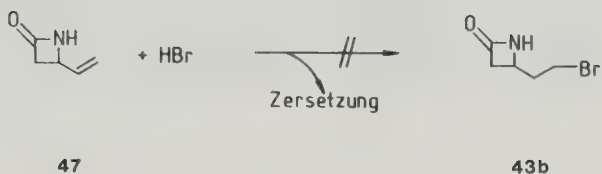


51 konnte leicht durch Umsetzung von 47 mit meta-Chlorperbenzoesäure 50 dargestellt werden⁴³, die katalytische

Hydrierung von 51 führte jedoch, entgegen allgemeinen Literaturvorschriften^{44,45} und unabhängig von der Anwesenheit von Säure oder Base, ausschließlich zum Produkt 52, der HX-Additionsverbindung gemäß der Markownikow-Regel.

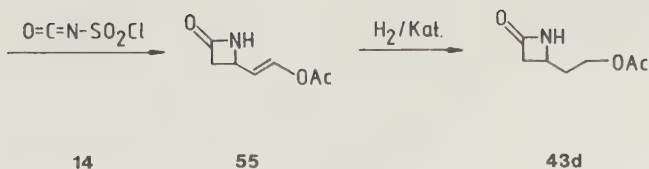
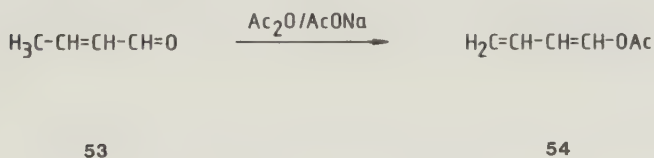


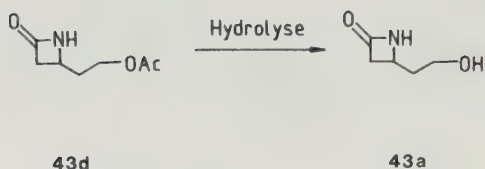
Als letzte, wenn auch wenig erfolgversprechende Möglichkeit wurde die radikalische Bromwasserstoffaddition⁴⁶ versucht. In eine Lösung von 47 wurde einmal mit und einmal ohne Anwesenheit von Radikalstartern gasförmiger Bromwasserstoff eingeleitet. In einer zweiten Versuchsreihe wurde zuerst eine etwa 0,2 m Lösung von Bromwasserstoff in Methylenchlorid hergestellt und anschließend ebenfalls in eine Lösung von 47, einmal mit und einmal ohne Radikalstarter, getropft. In allen Fällen erfolgte die vollständige Zersetzung des β -Lactams 47.



Der Weg E sollte schließlich zum Ziel führen. Auch hier wurden zunächst zwei Synthesemöglichkeiten parallel verfolgt, von denen die eine dann zugunsten der anderen aufgegeben wurde.

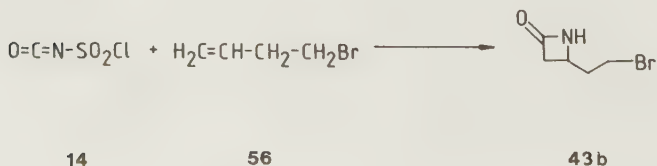
Die erste Reaktionsfolge war eine literaturbekannte Darstellung von 43a⁴⁷:





Die [2+2]-Cycloaddition von Acetoxybutadien 54, das aus der Umsetzung von Crotonaldehyd 53 mit Acetanhydrid / Natriumacetat zugänglich ist, mit Chlorsulfonylisocyanat 14 liefert das Azetidinon 55, das katalytisch zu 43d hydriert werden kann. Die von den Autoren angegebenen Ausbeuten konnten aber in keinem Fall erreicht werden. Auch die Reinigung zur analysenreinen Substanz war bei 43d trotz mehrmaliger Säulenchromatographie nicht möglich.

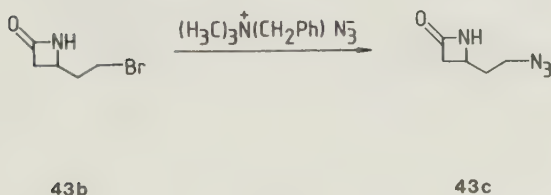
Glücklicherweise gelang in der Zwischenzeit eine einstufige Synthese von 43b:

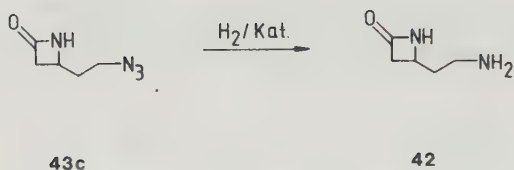


Drei schwerwiegende Nachteile dämpften die Freude über den Erfolg:

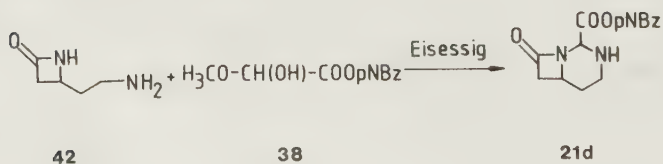
1. Die Reaktionszeit für die Cycloaddition beträgt bei etwa 10 bis 12°C (Kühlschranktemperatur) mehr als vier Wochen,
2. die Ausbeute an 43b lag im ersten Versuch bei nur 4 %, bezogen auf das im Unterschuß eingesetzte 14, und
3. der Preis; 50 Gramm des umgesetzten 56 kosten 189 DM⁴⁸. Für die Synthese wurde ein einfacher Überschuß an 56 gegenüber 14 eingesetzt, der bei der Aufarbeitung nicht zurückerhalten worden war. Auf die geringe Ausbeute bezogen heißt das: Nur 2 % des eingesetzten 56 reagieren zum erwünschten Produkt 43b ab.

Trotz dieser Nachteile stand nun eine für weitere Versuche vorerst ausreichende Menge an 43b zur Verfügung, und in zwei Stufen konnte daraus das Amin 42 erhalten werden.





Für eine angenehme Überraschung sorgte die nun folgende Umsetzung von 42 mit dem para-Nitrobenzylglyoxylat 38. Es wurde erwartet, daß sich 38 entweder an die freie Aminogruppe oder an den Amidstickstoff in 42 addiert. Erfreulicherweise entstand jedoch sofort das bicyclische Amin 21d, eine zusätzliche Cyclisierungsreaktion eines einfachen Additionsproduktes von 42 mit 38 war nicht notwendig geworden.



In einer Versuchsreihe gelang die Verbesserung der Reaktionsbedingungen, die Ausbeute an 21d lag zuletzt bei 51 %.

6.2.2. Verbesserung der Darstellung der Edukte

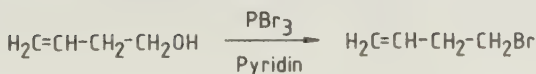
Nachdem die Synthese bis zu dieser Stufe endlich gelungen war, wurden nun größere Mengen an 21c für weitere Umsetzungen benötigt. Dazu brauchte man aber auch mehr Ausgangsmaterial 43b. So sollte also zunächst einmal versucht werden, die oben genannten Nachteile der Darstellung von 43b zu reduzieren, Reaktion und Ausbeute zu verbessern.

Um die hohen Kosten für benötigtes 56 zu umgehen, mußte dieses zunächst einmal aus geeigneten Ausgangsmaterialien hergestellt werden, Vorschriften dazu sind in der Literatur bekannt^{49,50}.



44

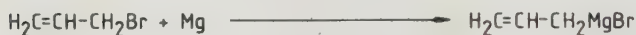
57



58

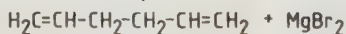
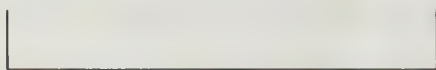
56

Die größte Schwierigkeit lag dabei in der Darstellung des Allyl-Grignard-Reagens 57. Unter den in der Literatur erwähnten Bedingungen konnte immer nur das Kupplungsprodukt der Wurtz-Synthese, 1,5-Hexadien, erhalten werden. Spätere Literaturrecherchen zeigten, daß diese Reaktion die Standardmethode zur Darstellung von 1,5-Hexadien 24 ist^{51,52}.



44

57



24

Entscheidend für die Grignard-Synthese von 57 aus 44 ist, daß

1. 44 extrem langsam zum Magnesium zugetropft wird, damit überschüssiges 44 nie mit gebildetem 57 abreagieren kann, und
2. daß in möglichst hoher Verdünnung gearbeitet wird. Zu diesem Zweck wurde eine Apparatur konstruiert (vgl.

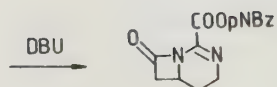
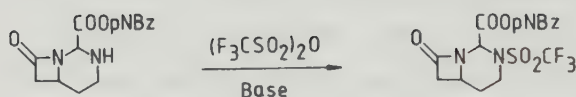
Abbildung im experimentellen Teil), aus der 57 sofort nach seiner Bildung extrahiert wurde.

Auf diese Art konnten leicht große Mengen an 57 hergestellt werden. Anschließend wurde Formaldehyd, der durch Erhitzen von Paraformaldehyd⁵³ erzeugt worden war, in den Ansatz eingeleitet. Die saure Aufarbeitung lieferte 58, das nach üblicher Methode mit Phosphortribromid zu 56 bromiert und so im 100 g-Maßstab billig verfügbar wurde.

Eine Verbesserung der Cycloaddition von 56 mit 14 gelang nur bedingt. Durch Änderung der Temperatur - der Ansatz wurde zuletzt bei Raumtemperatur gerührt - konnte die Reaktion nach 16 Tagen aufgearbeitet, die Ausbeute auf 9 % gesteigert werden. Zusätzlich gelang es, das überschüssige 56 größtenteils zurückzugewinnen und es so in weiteren Ansätzen erneut einzusetzen.

6.2.3. Die letzten Stufen

Nun war es also gelungen, 21d in größerem Maßstab zu synthetisieren, der Hydrierungsschritt der früheren Synthese war damit umgangen worden, die altbewährten Reaktionen sollten nun zur vorletzten Stufe 8e des erwünschten Produktes 8f führen.



8e

Das als Rohprodukt eingesetzte 21d lieferte mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid ein Gemisch der beiden Epimeren von 22d, die nach Säulenchromatographie zwar nicht völlig aufgetrennt, so aber doch stark angereichert werden konnten. Die Eliminierungsreaktion des kristallinen 22d mit DBU gelang sogar unter noch bedeutend mildereren Bedingungen als bisher, die Reaktion lief innerhalb von 20 Minuten im Eisbad vollständig ab und lieferte in guter Ausbeute das erwünschte Produkt 8e.

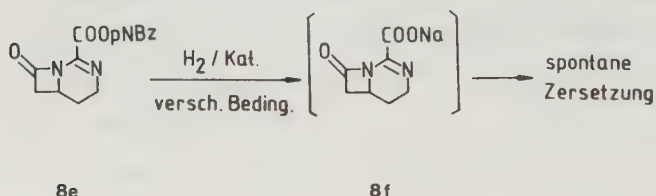
6.2.4. Die Hydrierungsreaktion

Natürlich konnte auch von 8e keine allzugroße Stabilität erwartet werden, weshalb die Verbindung immer unmittelbar nach ihrer Darstellung hydriert wurde. Die Hydrierung erfolgte wieder zweiphasig, bei 0°C und unter Anwesenheit von Natriumhydrogencarbonat. Die Reaktionsdauer bis zum Verbrauch der theoretisch nötigen vier Äquivalente Wasserstoff bewegte sich immer zwischen 10 und 30 Minuten. Sofort nach der Aufarbeitung wurde das Reaktionsprodukt UV-spektroskopisch untersucht.

Trotz vielfältig versuchter Variationen wie der Verwendung verschiedener Katalysatoren, Zugabe von mehr oder weniger Natriumbicarbonat, verschiedener Verdünnung der Ansätze, unterschiedlicher Aufarbeitung u.a.m. konnte in keinem einzigen Fall das erwartete Produkt nachgewiesen werden. Nie wurde ein UV-Spektrum mit einem Extinktionsmaximum im erwarteten Bereich von 240 bis 250 nm erhalten.

Die Untersuchung der organischen Essigesterlösung der Hydrierungsansätze ergab aber eindeutig, daß die Esterspaltung abgelaufen war. In mehreren Fällen konnte para-Toluidin 41 annähernd quantitativ als Spaltprodukt nachgewiesen werden. Diese Ergebnis und die Tatsache, daß

immer nur vier Äquivalente Wasserstoff für die Reaktion angeboten worden waren, sprechen dafür, daß die C=N-Doppelbindung unangetastet blieb und nicht mithydriert wurde. Offensichtlich wird der Ester 8e in der erwarteten Weise gespalten, das gebildete Produkt aber augenblicklich zersetzt.



Im kürzesten Fall betrug die Zeitspanne vom Beginn der Hydrierung bis zur Aufnahme des UV-Spektrums - der Reaktionsansatz war hier so berechnet, daß eine Probe der wässrigen Lösung direkt, ohne weitere Aufarbeitung, untersucht werden konnte - etwa 12 bis 13 Minuten, auch hier konnte 8f nicht nachgewiesen werden.

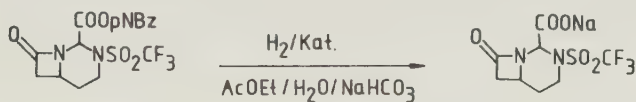
In einem weiteren Ansatz wurde die wässrige Lösung mit dem Hydrierungsprodukt gefriergetrocknet, wobei wieder

annähernd die theoretisch erwartete Ausbeute erreicht wurde. Das IR-Spektrum zeigte aber keine für β -Lactame typischen Carbonylbanden mehr.

Auch der letzte Versuch, durch katalytische Hydrierung von 8e in Methanol als Lösungsmittel die freie, 8f entsprechende Säure zu erhalten, mißlang und führte ausschließlich zu Zersetzungsprodukten.

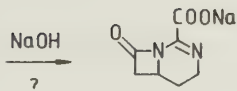
6.2.5. Letzte Versuche

Eine allerletzte Möglichkeit zur Darstellung von 8f bestand möglicherweise darin, nicht die Synthesesequenz 22d - 8e - 8f zu wählen, sondern zuerst das Triflat 22d zu hydrieren, dann das entstandene Natriumsalz 22e mit Base zu versetzen und so die C=N-Doppelbindung einzuführen.



22d

22e

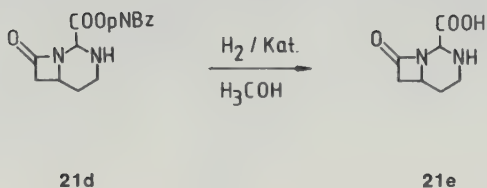


8f

Diesmal gelang die Hydrierungsreaktion von 22d und damit die Bildung des Natriumsalzes 22e auf Anhieb. 22e konnte nach Gefriertrocknung als farblose, feste Substanz erhalten und sowohl IR- wie ^1H -NMR-spektroskopisch nachgewiesen werden. Um zu sehen, ob durch Basenzugabe die Eliminierung abläuft, wurde eine in Wasser gelöste Probe des nicht UV-aktiven 22e in das Spektrometer gestellt und in der Küvette mit wenigen Tropfen 0,1 normaler Natronlauge versetzt. Würde 8f gebildet, sollte die Extinktion zwischen 240 und 250 nm auf jeden Fall zunächst ansteigen und dann wieder mehr oder weniger schnell abnehmen. Nichts dergleichen wurde beobachtet.

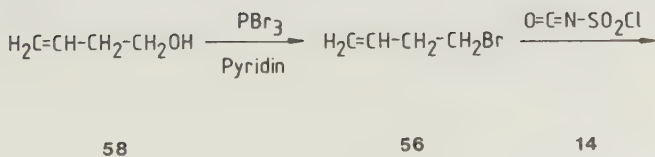
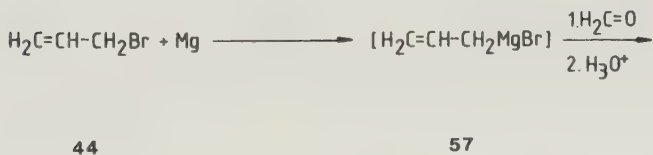
In einem weiteren Ansatz konnte das Reaktionsprodukt nach Gefriertrocknung erhalten werden, aber wieder wies das IR-Spektrum nur auf die Zersetzung des β -Lactams hin.

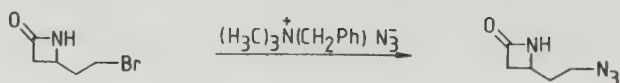
Zuletzt wurde noch versucht, das Amin 21d hydrogenolytisch zu spalten. Hier führte die zweiphasige Durchführung der Reaktion erneut ausschließlich zur Zersetzung. Einphasig, in Methanol, konnte die freie Säure 21e in fester Form erhalten und spektroskopisch charakterisiert werden.



6.2.6. Zusammenfassung der durchgeführten Synthese

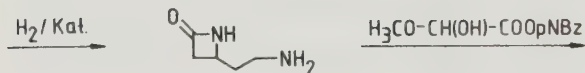
Eine Formelübersicht soll alle zuletzt diskutierten Syntheseschritte zur Darstellung von 8f noch einmal zusammenstellen:





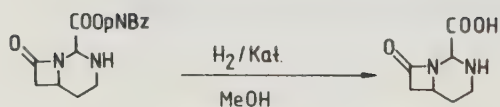
43b

43c



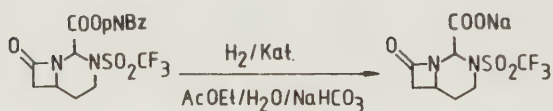
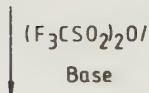
42

38



21d

21e

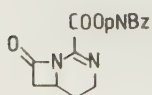


22d

22e

DBU

$\nparallel$ NaOH



8e

8f

spontane
Zersetzung

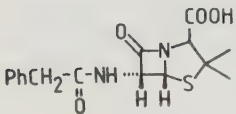
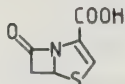
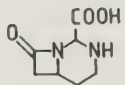
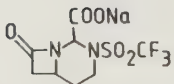
Das Zielmolekül 8f konnte nicht erhalten werden, die verschiedenen Versuchsergebnisse sprechen aber für seine kurzzeitige Bildung. Die erhoffte Stabilisierung der Struktur 8 durch die Darstellung des Natriumsalzes 8f gelang nicht, das System behält seine hohe Reaktivität.

6.2.7. biologische Untersuchungen

Um die vorausgegangenen Untersuchungen noch abzurunden, wurden die freie Säure des Amins 21e und das Natriumsalz des Triflats 22e auf eine mögliche biologische Wirksamkeit hin geprüft. Vielleicht gelänge den Bakterien in einer "versehentlichen Selbstmordaktion" der letzte Eliminierungsschritt zu 8f selbst? Dazu wurden mit der entsprechenden Substanz getränkte Filzplättchen auf Bakterienkulturen aufgebracht und über Nacht bei 37°C im Trockenschrank bebrütet.

In einer ersten Versuchsreihe mit β -Lactam-empfindlichen Kulturen zeigten nur die zusätzlich zum Vergleich aufgetragenen Systeme biologische Wirksamkeit. In Tabelle 5 ist der Durchmesser des Hemmhofes um die Substanzproben als Maß für die biologische Wirksamkeit angegeben. Großer Durchmesser bedeutet hohe biologische Wirksamkeit.

Tabelle 5: biologische Agar-Diffusions-Tests an β -Lactam-empfindlichen Bakterien

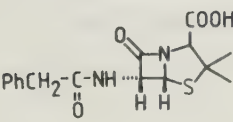
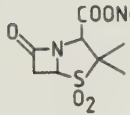
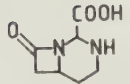
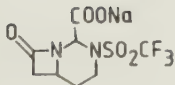
Formel	Name	Durchmesser der Hemmhöfe (mm)		
		E. coli	S. aur.	Ps. aer.
	Penicillin V	15,0	38,5	7,0
	rac. Penem-3-carbonsäure	27,0	35,0	20,5
	<u>21e</u>	0	0	0
	<u>22e</u>	0	0	0

(E. coli: Escherichia coli DSM 1103; S. aur.: Staphylococcus aureus DSM 1104; Ps. aer.: Pseudomonas aeruginosa DSM 1117)

In einer zweiten Versuchsreihe sollten 21e und 22e an β -Lactamase bildenden Bakterien auf ihre möglicherweise enzymblockierende Wirkung hin untersucht werden.

β -Lactamasen können den Lactamring spalten und so verhindern, daß der Aufbau der Bakterienzellwand gestört wird. Damit besteht aber auch umgekehrt die Möglichkeit, den Enzymen β -Lactam-Verbindungen anzubieten, die diese, wiederum im Gegensatz zum natürlichen Prozeß, irreversibel acylieren und damit blockieren. Ein weiteres, in Kombination mit dem β -Lactamase-Hemmer verabreichtes β -Lactam kann dann seine eigentliche antibiotische Wirkung entfalten.

Tabelle 6: biologische Agar-Diffusionstests an β -Lactamase produzierenden Bakterien

Formel	Name	Durchmesser der Hemmhöfe (mm)		
		E. coli W3110	S. aur. 23824	S. aur. ATCC 29213
	Penicillin V	9,0	9,5	38,5
	Sulbactam- Natriumsalz	22,5	22,5	19,0
	<u>21e</u> + Penicillin V	8,0	8,0	33,0
	<u>22e</u> + Penicillin V	8,5	7,0	33,0

(E. coli W3110 produziert TEM 1 Lactamase; S. aur. produziert β -Lactamase; S. aur. produziert geringfügig β -Lactamase)

Im Gegensatz zur ersten Versuchsreihe wurden hier nicht die reinen Substanzen, sondern 1 : 1 -Gemische von 21e mit Penicillin V bzw. 22e mit Penicillin V untersucht. Würde 21e bzw. 22e β -Lactamasen hemmen, wäre eine erhöhte Wirksamkeit des Penicillins gegenüber der Probe, die ausschließlich Penicillin enthält, zu erwarten. Wieder dient in Tabelle 6 der Durchmesser der Hemmhöfe als Maß für biologische Aktivität.

Auch hier zeigte sich nicht die geringste Wirksamkeit von 21e und 22e im Vergleich zu dem zwar nur schwach antibiotisch wirkenden, aber stark β -Lactamase-hemmenden Sulbactam-Natriumsalz. Die geringfügige Differenz zwischen den Gemischen und reinem Penicillin V beruht ausschließlich auf der geringeren Penicillinkonzentration in den Gemischen.

7. Schlußbemerkung

Das ursprünglich gesteckte Ziel dieser Arbeit konnte in

den meisten wesentlichen Punkten erreicht werden: Es gelang auf zwei voneinander unabhängigen Synthesewegen, ein neuartiges β -Lactam-System, ein Azacarbacephem, darzustellen und zu untersuchen, das gegenüber den Kohlenstoff-haltigen Vergleichsverbindungen eine deutlich erhöhte Reaktivität aufweist. Wegen der unerwartet hohen Reaktivität dieser neuartigen Azacarbacepheme konnte eine biologische Wirksamkeit dieser Verbindungen nicht mehr erwartet werden. Die Richtigkeit der angestellten Überlegungen bezüglich stabilisierender Effekte am β -Lactam konnte in mehreren Vergleichssystemen deutlich bewiesen werden, auch wenn sich diese Ergebnisse nicht eindeutig auf das Zielmolekül 8 übertragen ließen.

EXPERIMENTELLER TEIL

8. Allgemeines

8.1. Physikalische Meßgeräte

^1H -NMR-Spektren

WP 80 (Hersteller Bruker). Die in CDCl_3 aufgenommenen Spektren wurden alle mit Tetramethylsilan (TMS) als interner Standard ($\delta = 0$ ppm), die in D_2O aufgenommenen Spektren mit tert.-Butanol als interner Standard ($\delta = 1,22$ ppm) gemessen und nach erster Ordnung ausgewertet. Bei auftretenden Epimeren erfolgte die Aufnahme und Auswertung der Spektren, soweit nicht anders angegeben, immer von den Epimerengemischen.

IR-Spektren

IR-Spektrometer der Firma Perkin-Elmer und Bruker Furier-IR-Spektrometer IFS 45. Die Angabe der Banden erfolgte nach fallenden Wellenzahlen (cm^{-1}); es bedeuten: s = stark, m = mittel, w = schwach. Alle Spektren wurden, wenn nicht anders vermerkt, in CH_2Cl_2 als Lösungsmittel aufgenommen.

UV-Spektren

Spektralphotometer DMR 10 der Firma Carl Zeiss. Kinetische Kurven wurden mit einem UV/VIS-Spektrometer Lambda 3 der Firma Perkin-Elmer in Verbindung mit dem Schreiber R 100 A (Hersteller Perkin-Elmer) aufgenommen.

Röntgendiffraktometer

Nicolett P3 (Graphit-monochromatisierte Mo-K α Röntgenstrahlung, $\bar{\lambda} = 0,71069 \text{ \AA}$). Die Strukturen wurden durch direkte Methoden mit Hilfe des Shel XTL Programmsystems gelöst.

Schmelzpunkte

Büchi SMP-20. Schmelz- und Siedepunkte sind nicht korrigiert.

8.2. Lösungsmittel

Die Trocknung und Reinigung von Lösungsmitteln erfolgte nach Routinevorschriften. THF, Benzol, Toluol, Chloroform und Methylenchlorid ließ man kurz vor Gebrauch eine Chromatographiersäule mit basischem Aluminiumoxid passieren. Diethylether wurde durch basisches Aluminiumoxid filtriert und durch Einpressen von Natrium wasserfrei erhalten. THF wurde zur Absolutierung über LiAlH_4 am Rückfluß gekocht und frisch abdestilliert.

8.3. Herkunft der eingesetzten Chemikalien und Materialien

Alle verwendeten Chemikalien und Lösungsmittel wurden von den Firmen Fluka, Merck und Janssen bezogen. Das verwendete stäbchenförmige Molekularsieb mit einem Porendurchmesser von $4 \text{ \AA}$ stammt von der Firma Union Carbide. Für alle Reaktionen dienten Stickstoff oder Spezial-Argon der Firma Linde als Schutzgas.

8.4. Präparative Methodik

Auf die Beschreibung von Standardapparaturen wird verzichtet.

Spezielle Apparaturen werden bei den jeweiligen Synthesen gesondert erwähnt.

8.5. Ozonolyse

Eingesetzt wurde der Labor-Ozonisator 300 der Firma Sander. Bei einer Flußgeschwindigkeit von 50 l/Std. und einer angelegten Spannung von 5 kV konnten 7 mmol Ozon pro Stunde erzeugt werden. Der zur Ozonolyse verwendete Sauerstoff der Firma Linde wurde über Calciumchlorid vorgetrocknet.

8.6. Chromatographische Verfahren

Für die analytische Dünnschichtchromatographie dienten Kieselgelplatten oder -folien (Kieselgelfertigplatten 60 F₂₅₄, Schichtdicke 0,25 mm) der Firma Merck. Größere Stoffmengen wurden durch Säulenchromatographie an Kieselgel 60 mit der Korngröße von 0,063 bis 0,200 mm (70 bis 230 mesh ASTM) der Firma Merck gereinigt.

8.7. Verfolgung des Reaktionsverlaufes

Fast alle Reaktionen konnten dünnenschichtchromatographisch verfolgt werden. Dazu wurden verdünnte Lösungen der Edukte und, soweit vorhanden, Proben der erwünschten Produkte neben einer verdünnten Probe aus dem Reaktionsansatz aufgetragen und in einem geeigneten Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch chromatographiert. Der Abbruch der Reaktion erfolgte, wenn im Dünnschichtchromatogramm kein Ausgangsmaterial im Reaktionsansatz mehr zu erkennen war.

Alle Cycloadditionen mit Chlorsulfonylisocyanat 14 ließen sich IR-spektroskopisch verfolgen. Dazu wurden in regelmäßigen Zeitabschnitten IR-Spektren (ein Tropfen Reaktionsansatz auf zwanzig Tropfen trockenes Methylenchlorid) aufgenommen. Die Aufarbeitung erfolgte erst dann, wenn das gesamte Chlorsulfonylisocyanat 14 abreagiert und damit die IR-Bande bei 2235 cm^{-1} nicht mehr zu sehen war. Auf peinlichen Ausschluß von Feuchtigkeit mußte geachtet werden.

8.8. Kinetische UV-Messungen

Die Messungen erfolgten bei einer Küvettentemperatur von

$37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ in Phosphatpuffer-, Hydrogenphosphat- oder Dihydrogenphosphatlösungen bei definiertem pH. Die Pufferlösungen wurden in einer Gesamtkonzentration von 0,067 mol pro Liter an $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ und KH_2PO_4 hergestellt. Der Puffer mit $\text{pH} = 7,4$ enthielt 19,36 g (54 mmol) $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ und 1,72 g (13 mmol) KH_2PO_4 pro Liter Wasser. Alle pH-Werte wurden mit einem pH-Meter, der unmittelbar zuvor mit Maßlösungen geeicht worden war, überprüft.

Um die zu untersuchenden Substanzen in die wässrige Lösung zu bringen, wurden sie vorher in ein bis zwei Tropfen DMF angelöst. Auch die Lösung in der Vergleichsküvette enthielt diese DMF-Konzentration.

Die zur Meßung eingestellte Wellenlänge wurde so gewählt, daß sie möglichst nahe am Maximum des UV-Spektrums der zu untersuchenden Substanz lag. Die Konzentration der Lösung wurde so eingestellt, daß die Extinktion bei dieser Wellenlänge am Anfang der Meßung möglichst 1,000 war.

Die Auswertung erfolgte nach den Gesetzen für Reaktionen pseudoerster Ordnung.

Bei schnelleren Hydrolysereaktionen konnten die Halbwertszeiten aus den vom Schreiber am Meßgerät aufgezeichneten Kurven (Abnahme der Extinktion mit der Zeit) bestimmt werden. Bei langsameren Reaktionen - hier wurden die Küvetten in einem vom UV-Spektrometer unabhängigen

Thermostaten über mehrere Tage bei 37°C gehalten - mußten die Extinktionswerte nach verschiedenen Zeiten abgelesen werden. Die Auftragung von $\ln(E - E_0)$ gegen die Zeit t lieferte Geraden, aus deren Steigung die Halbwertszeiten berechnet werden konnten.

8.9. Bakterielle Tests

8.9.1. Verwendete Materialien

Nährlösung

DIFCO Bacto Nutrient Broth dehydrated; enthält pro Liter 3 g Bacto-Beef-Extract, 5 g Bacto-Pepton ($\text{pH} = 6,8 \pm 0,2$; 25°C)

Agar

DIFCO Bacto Nutrient Agar dehydrated; enthält pro Liter 3 g Bacto-Beef-Extract, 5 g Bacto-Pepton und 15 g Bacto-Agar.

Bakterien

Escherichia coli DSM 1103

Escherichia coli W 3110 (RGK); produziert TEM 1 Lactamase

Pseudomonas aeruginosa DSM 1117

Staphylococcus aureus DSM 1104

Staphylococcus aureus ATCC 29213; produziert geringfügig β -Lactamase

Staphylococcus aureus 23824; produziert β -Lactamase

Als Vergleich dienten bei den nicht Lactamase bildenden Bakterien Penicillin V und Penem-2-carbonsäure, bei den Lactamase bildenden Bakterien Penicillin V und das Sulbactam-Natriumsalz.

8.9.2. Tests auf antibakterielle Aktivität

Es wurden ausschließlich bei 170°C sterilisierte Geräte und originalverpackte Petrischalen verwendet.

Die Anzucht der Bakterien erfolgte durch Bebrüten bei 37°C im Trockenschrank. Die Agarplatten wurden unter keimfreien Bedingungen nach Vorschrift hergestellt und angeimpft, die zu untersuchenden Substanzen mittels steriler,

sehr saugfähiger Filzplättchen aufgebracht. Die Filzplättchen, die zuvor in eine Lösung aus 5 mg Substanz in 1 ml Wasser bzw. trockenem DMSO eingetaucht worden waren, nahmen im Durchschnitt 30 mg Lösung (0,15 mg Substanz) auf. Die Testplatten wurden über Nacht im Trockenschrank bei 37°C bebrütet. Der Durchmesser der Hemmhöfe diente zur Bestimmung der biologischen Aktivität.

9. Synthese von 8-Oxo-1,3-diazabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carbonsäuretertiärbutylester (8a)

9.1. Methoxyessigsäuretertiärbutylester (11)

In einen 500 ml Dreihalskolben, versehen mit Einleitungsrohr, mechanischem Rührer und Tropftrichter mit Blasen-zähler, wurden bei -70°C etwa 200 ml (120g; 2,14 mol) Isobutylen 10 einkondensiert, danach rasch unter starkem Rühren 57 ml (66,9 g; 0,74 mol) Methoxyessigsäure 9 zugetropft, die in der Kälte allmählich zu einem farblosen Niederschlag erstarrte, und zuletzt 2 ml konzentrierter Schwefelsäure zugegeben. Nach fünfstündigem Rühren bei -20 bis -30°C und anschließendem Entfernen des Kühlbades blieb der Ansatz über Nacht stehen, wobei sich der Niederschlag wieder völlig auflöste und sich das überschüssige Isobutylen wieder verflüchtigte. Die so erhal-

tene, farblose Flüssigkeit wurde in 250 ml Diethylether aufgenommen, zweimal mit je 75 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und zweimal mit je 75 ml Wasser gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Die Ausbeute an blaßgelbem, flüssigem Produkt betrug 74,89 g (69 %), die Substanz konnte ohne weitere Reinigung umgesetzt werden.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1,46$ (s, 9H, t-Bu); 3,39 (s, 3H, CH_3); 3,87 (s, 2H, CH_2).

9.2. Glyoxylsäuretertiärbutylesterhydrat (12)

Eine Lösung von 37,73 g (258 mmol) 11 in 500 ml frisch über Aluminiumoxid getrocknetem Tetrachlorkohlenstoff wurde mit 45,93 g (258 mmol) N-Bromsuccinimid und einer Spatelspitze Dibenzoylperoxid versetzt und eine Stunde am Rückfluß gekocht. Die anfängliche Rosafärbung des Reaktionsgemisches zeigte den Start der Reaktion an. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur filtrierte man vom farblosen, festen Rückstand ab, wusch mit Tetrachlorkohlenstoff nach und zog am Rotationsverdampfer das Lösungsmittel ab. Zurück blieb eine klare, gelbe Flüssigkeit.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1,52$ (s, 9H, t-Bu); 3,56 (s, 3H, CH_3); 5,91 (s, 1H, CHBr).

Die organische Lösung wurde über Nacht bei Raumtemperatur mit 350 ml frisch hergestellter 1,0 m Natriumhydrogencarbonatlösung heftig gerührt und anschließend mit einem Perforator für leichte Lösungsmittel zwei Tage mit Diethylether extrahiert. Nach Trocknen mit Magnesiumsulfat und Abziehen des Ethers am Rotationsverdampfer folgte eine Destillation des Rückstandes im Wasserstrahlvakuum. Der bei einem Siedebereich von 55 bis 65°C entnommene Hauptlauf, eine klare, blaßgelbe Flüssigkeit, wurde in 130 ml Benzol gelöst, über Nacht am Wasserabscheider unter Rückfluß gekocht, die Hauptmenge an Benzol bei Normaldruck, der Rest im Wasserstrahlvakuum destilliert. Die Hauptfraktion siedete bei 55 bis 62°C und enthielt 23,048 g (60 %) öliges, blaßgelbes Produkt, ein Gemisch aus freiem Aldehyd von 12 und Aldehydhydrat 12.

¹H-NMR (CDCl₃) des freien Aldehyds von 12: δ = 1,52 (s, 9H, t-Bu); 9,16 (s, 1H, CHO).

9.3. 4-(Prop-2-enyl-)azetidin-2-on (15a)

Zu 3,8 ml (2,50 g; 36,7 mmol) 1,4-Pentadien in 3 ml trockenem Acetonitril tropften bei 0°C 1,73 ml (2,81 g; 19,9 mmol)

Chlorsulfonylisocyanat 14. Nach vierundzwanzigstündigem Rühren wurde der Ansatz in 2 ml Aceton aufgenommen, die Lösung auf -40°C gekühlt, langsam in 10 g Eiswasser getropft und mit verdünnter Natronlauge auf einen pH-Wert von 7 bis 8 eingestellt. Dabei war sehr darauf zu achten, daß die Temperatur niemals 0°C überschritt. Zugabe von 100 ml Diethylether, Abtrennung der organischen Phase nach kräftigem Ausschütteln, mehrmaliges Extrahieren der wässrigen Phase mit Diethylether, Trocknen der vereinigten organischen Lösungen mit Magnesiumsulfat und Abziehen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer lieferte ein öliges, braunes Rohprodukt, das auf eine Säule mit 25 g Kieselgel aufgetragen und mit Toluol / Essigsäure-ethylester (1 : 1) chromatographiert wurde. Von 20 Fraktionen à 15 ml enthielten die Fraktionen 11 mit 20 insgesamt 555 mg (25 %) blaßgelbes, öliges Produkt.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 2,34 (dd-breit, J = 6 und 6 Hz, 2H, 1'-H); 2,52 (ddd, J = 14 und 2,5 und 1,5 Hz, 1H, 3-H); 3,00 (ddd, J = 14 und 5 und 2 Hz, 1H, 3-H); 3,50 - 3,81 (m, 1H, 4-H); 4,92 - 5,27 (m, 2H, 3'-H); 5,50 - 6,07 (m, 1H, 2'-H); 6,95 (s-breit, 1H, NH).

IR (3 %ige Lösung in CH_2Cl_2): 3400 m (NH), 3220 w, 3030 w, 2920 m (CH), 1760 s (C=O), 1545 m, 1415 m, 1372 s, 1278 w, 1228 w, 1185 s, 1070 w, 1000 m, 928 s.

9.4. [4-(Prop-2-enyl-)azetidin-2-on-1-yl-]hydroxyessig-
säuretertiärbutylester (16a)

In einem auf 45°C erwärmten Ölbad ließ man über Nacht einen Kolben mit einer Lösung aus 3,10 g (27,89 mmol) 4-(Prop-2-enyl-)azetidin-2-on 15a und 6,50 g (43,86 mmol) Glyoxylsäuretertiärbutylesterhydrat 12 in 15 ml DMF und 35 ml Toluol mit 50 g Molekularsieb stehen. Nach Abfiltrieren und Nachwaschen mit Toluol wurde dreimal mit insgesamt 100 ml gesättigter Kochsalzlösung ausgeschüttelt, mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel zuerst am Rotationsverdampfer, dann im Hochvakuum bei 10^{-3} Torr abgezogen. So konnten 5,684 g (84 %) gelbes, öliges Produkt erhalten werden, das ohne weitere Reinigung umgesetzt werden konnte.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,52 (s, 9H, t-Bu); 1,96 - 2,92 (m, 2H, 1"-H); 2,57 (dd, J = 15 und 3 Hz, 1H, 3'-H); 2,97 und 3,00 (2dd, J = 15 und 5 Hz, 1H, 3'-H); 3,61 - 4,11 (m, 1H, 4'-H); 4,66 (t, J = 7 Hz, 1H, OH); 4,85 - 5,34 (m, 2H, 3"-H); 5,19 und 5,30 (2s, 1H, 1-H); 5,40 - 6,10 (m, 1H, 2"-H).

IR (3 %ige Lösung in CH_2Cl_2): 3460 m (OH), 2910 m (CH), 1760 s (Lactam-C=O), 1735 s (Ester-C=O), 1640 w, 1370 s

(t-Bu), 1327 m, 1280 s, 1200 w, 1155 s (C=O), 1090 s,
927 m, 840 m.

DC: $R_F = 0,44$; Laufmittel: Essigsäureethylester

$R_F = 0,09$; Laufmittel: Toluol / Essigsäureethylester

(2 : 1)

Anfärbung mit Iod

Elementaranalyse: $C_{12}H_{19}NO_4$ (241,32)

Ber.: C 59,72 H 7,94 N 5,81

Gef.: C 59,13 H 7,95 N 5,69

9.5. [4-(Prop-2-enyl-)azetidin-2-on-1-yl]chloroessig-
säuretertiärbutylester (17a)

Eine Lösung von 1,984 g (8,22 mmol) 16a in 35 ml frisch
über Aluminiumoxid getrocknetem THF wurde bei -20°C erst
mit 0,71 ml (1,158 g; 9,73 mmol) Thionylchlorid, dann
mit 1,35 ml (987 mg; 9,75 mmol) Triethylamin versetzt
und zwei Stunden bei -20°C gerührt. Aufnehmen in 100 ml
Methylenchlorid, jeweils dreimaliges Extrahieren mit
insgesamt 100 ml 0,1 n Salzsäure und mit insgesamt 100 ml
gesättigter Kochsalzlösung, Trocknen mit Magnesiumsulfat

und zuletzt Abziehen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer und im Hochvakuum bei 10^{-3} Torr lieferte 1,970 g (92 %) gelbes, öliges Produkt, das ungereinigt weiter umgesetzt werden konnte.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,50 (s, 9H, t-Bu); 2,05 - 3,19 (m, 2H, 1"-H); 2,66 (dd, J = 15 und 3 Hz, 1H, 3'-H); 3,06 (dd, J = 15 und 5 Hz, 1H, 3'-H); 3,85 - 4,34 (m, 1H, 4'-H); 4,92 - 5,31 (m, 2H, 3"-H); 5,40 - 6,00 (m, 1H, 2"-H); 6,00 (s, 1H, 1-H).

IR (3 %ige Lösung in CH_2Cl_2): 2910 m (CH), 1760 s (Lactam-C=O), 1748 s (Ester-C=O), 1640 w, 1370 s (t-Bu), 1320 m, 1260 m, 1155 s (C-O), 1090 m, 926 m, 843 m.

DC: R_F = 0,63; Laufmittel: Essigsäureethylester
Anfärbung mit Iod

9.6. Benzyltrimethylammoniumazid

Benzyltrimethylammoniumazid konnte durch Versetzen einer frisch hergestellten, etherischen Stickstoffwasserstoffsäure mit einer 40 %igen Benzyltrimethylammoniummethanolat-

Lösung in der Kälte und anschließendem Abziehen des Lösungsmittels als farbloser, stark hygroskopischer Festkörper erhalten werden.

9.7. [4-(Prop-2-enyl-)azetidin-2-on-1-yl-]azidoessigsäuretertiärbutylester (18a)

Eine Lösung von 5,653 g (21,80 mmol) 17a in 25 ml DMF wurde bei -40°C mit 5,421 g (28,19 mmol) Benzyltrimethylammoniumazid versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach Aufnehmen des Ansatzes in 200 ml Methylenchlorid, je dreimaligem Extrahieren mit insgesamt 250 ml 0,1 n Salzsäure und mit insgesamt 250 ml gesättigter Kochsalzlösung, Trocknen mit Magnesiumsulfat und Einengen am Rotationsverdampfer konnte ein braunes, öliges Rohprodukt erhalten werden, das auf eine Säule mit 150 g Kieselgel aufgetragen und mit einem Lösungsmittelgemisch Toluol / Essigsäureethylester (1 : 1) chromatographiert wurde. Von den insgesamt 20 Fraktionen à 120 ml lieferten die Fraktionen 3 mit 5 schließlich 3,941 g (68 %) blaßgelbes, öliges Produkt.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,51 (s, 9H, t-Bu); 2,14 - 2,73 (m,

2H, 1"-H); 2,62 und 2,66 (2dd, $J = 15$ und 3 Hz, 1H, 3'-H); 3,05 (dd, $J = 15$ und 5 Hz, 1H, 3'-H); 3,71 - 4,10 (m, 1H, 4'-H); 4,89 - 5,32 (m, 2H, 3"-H); 5,15 und 5,39 (2s, 1H, 1-H); 5,39 - 6,02 (m, 1H, 2"-H).

IR (3 %ige Lösung in CH_2Cl_2): 2905 m (CH), 2110 s (N_3), 1765 s (Lactam-C=O), 1750 s (Ester-C=O), 1645 w, 1375 s (t-Bu), 1225 s, 1155 s (C-O), 928 m, 839 m.

DC: $R_F = 0,57$; Laufmittel: Toluol / Essigsäureethylester
(1 : 1)

Anfärbung mit Iod; UV-aktiv

Elementaranalyse: $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_3$ (266,34)

Ber.: C 54,11 H 6,82 N 21,04

Gef.: C 54,02 H 6,99 N 20,84

9.8. [4-(Prop-2-enyl-)azetidin-2-on-1-yl-]triphenyl-
phosphiniminoessigsäuretertiärbutylester (19a)

Eine Lösung von 3,253 g (12,21 mmol) 18a in frisch über Aluminiumoxid filtriertem Methylenchlorid wurde bei Raumtemperatur mit 3,204 g (12,21 mmol) Triphenylphosphin

versetzt, worauf starke Gasentwicklung eintrat, und rührte über Nacht. Das nach Abziehen des Lösungsmittels erhaltene hellgelbe, ölige Rohprodukt wurde sofort weiter umgesetzt.

IR (3 %ige Lösung in CH_2Cl_2): 2900 m (CH), 1737 s (C=O), 1475 m, 1365 s (t-Bu), 1155 m (C-O), 1115 m, 1000 m, 921 m, 842 m.

DC: $R_F = 0,05$; Laufmittel: Toluol / Essigsäureethylester
(2 : 1)

Anfärbung mit Iod; UV-aktiv

9.9. 8-Oxo-1,3-diazabicyclo[4.2.0]oct-3-en-2-carbonsäuretertiärbutylester (20a)

Das oben erhaltene Rohprodukt von 19a löste man in 150 ml über Aluminiumoxid filtriertem Methylenchlorid, kühlte auf -40°C , gab 6,5 ml Trifluoressigsäure dazu und leitete durch ein Glasrohr sechs Stunden lang Ozon durch die Lösung. Nach Zugabe von 10 ml Dimethylsulfid, halbstündigem Rühren bei 0°C und nachdem der Kaliumiodid / Stärke-Test negativ ausgefallen war, wurde die Lösung mit weite-

rem Methylenchlorid versetzt, dreimal mit insgesamt 100 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung ausgeschüttelt, mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Der halbfeste, ölige Rückstand wurde sofort darauf hydriert.

IR (3 %ige Lösung in CH_2Cl_2): 2915 m (CH), 1765 s (Lactam-C=O), 1748 s (Ester-C=O), 1596 m, 1370 s (t-Bu), 1195 s, 1120 s (C-O), 1000 m, 960 w, 843 m.

DC: $R_F = 0,10$; Laufmittel: Toluol / Essigsäureethylester
(2 : 1)

Anfärbung mit Iod; UV-aktiv

9.10. 8-Oxo-1,3-diazabicyclo[4.2.0]octan-2-carbonsäure-
tertiärbutylester (21aI/21aII)

Der oben erhaltene Rückstand mit 20a wurde in 150 ml Methanol gelöst, mit 500 mg Pt(IV)oxid versetzt und bei Raumtemperatur über Nacht hydriert. Nach Abfiltrieren vom Katalysator, Einengen der Lösung am Rotationsverdampfer und Aufnehmen in 200 ml Methylenchlorid wurde

mehrmals mit insgesamt 350 ml 0,2 n Salzsäure extrahiert, wobei das bei der Reaktion gebildete Produkt in die wässrige Phase überführt wurde. Diese saure wässrige Lösung neutralisierte man nun möglichst schnell mit einer gesättigten Natriumhydrogencarbonatlösung. Dabei war besonders darauf zu achten, daß der pH-Wert zuletzt über längere Zeit konstant bei 7 bis 8 blieb. Erneutes Ausschütteln mit Methylenchlorid, Trocknen mit Magnesiumsulfat und Einengen der Lösung am Rotationsverdampfer lieferte einen rotgelben, halbfesten Rückstand, der auf eine Säule mit 50 g Kieselgel aufgetragen und mit Essigsäureethylester als Laufmittel chromatographiert wurde. 32 Fraktionen à 50 ml wurden entnommen, davon enthielten die Fraktionen 4 mit 18 insgesamt 1,237 g (45 %, bezogen auf eingesetztes Azid 18a) Produkt. Außerdem gelang die Auftrennung der beiden möglichen Epimeren: Die Fraktionen 4 mit 8 lieferten 566 g blaßgelbes, kristallines 21aI, Fraktion 9 95 mg eines Gemisches von 21aI und 21aII, die Fraktionen 10 mit 18 576 mg blaßgelbes, öliges 21aII, das später im Kühlschrank farblos auskristallisierte.

analytische Daten des Epimeren 21aI:

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1,52$ (s, 9H, t-Bu); 1,67 - 2,20

(m, 2H, 5-H); 2,55 (dd, $J = 15$ und $1,5$ Hz, 1H, 7-H);
3,14 (dd, $J = 15$ und 5 Hz, 1H, 7-H); 2,67 - 3,27 (m,
2H, 4-H); 3,27 - 3,65 (m, 1H, 6-H); 4,31 (s, 1H, 2-H).

IR (3 %ige Lösung in CH_2Cl_2): 3290 w (NH), 2940 m (CH),
1755 s (Lactam-C=O), 1745 s (Ester-C=O), 1385 s (t-Bu),
1370 s (t-Bu), 1225 m, 1210 m, 1155 s (C-O), 1120 m, 1015
m, 874 m, 843 m, 814 m.

Schmelzpunkt: $105 - 107^\circ\text{C}$

DC: $R_F = 0,16$; Laufmittel: Essigsäureethylester

Anfärbung mit Ninhydrin-Sprühreagens

analytische Daten des Epimeren 21aII:

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1,47$ (s, 9H, t-Bu); 1,70 - 2,17 (m,
2H, 5-H); 2,57 (dd, $J = 15$ und 2 Hz, 1H, 7-H), 2,57 -
3,20 (m, 2H, 5-H); 3,20 (dd, $J = 15$ und 5 Hz, 1H, 7-H);
3,37 - 3,89 (m, 1H, 6-H); 4,97 (s, 1H, 2-H).

IR (3 %ige Lösung in CH_2Cl_2): 3300 w (NH), 2920 m (CH),
1760 s (Lactam-C=O), 1740 s (Ester-C=O), 1375 s (t-Bu),

1335 m, 1222 m, 1160 s (C-O), 1135 m, 1095 m, 996 m,
932 m, 848 m, 824 m, 800 m.

Schmelzpunkt: 79 - 80°C

DC: $R_F = 0,08$; Laufmittel: Essigsäureethylester

Anfärbung mit Ninhydrin-Sprühareagens

Elementaranalyse (angefertigt von 21aI): $C_{11}H_{18}N_2O_3$ (226,31)

Ber.: C 58,37 H 8,03 N 12,38

Gef.: C 58,21 H 7,86 N 12,20

9.11. 3-Trifluormethylsulfonyl-8-oxo-1,3-diazabicyclo-
[4.2.0]octan-2-carbonsäuretertiärbutylester (22aI/
22aII)

Eine Lösung von 298 mg (1,32 mmol) 21aI in 2 ml frisch
über Aluminiumoxid getrocknetem Methylenchlorid wurde
bei 0°C zuerst mit 294 µl (270 mg; 2,67 mmol) N-Methyl-
morpholin, dann mit 273 µl (458 mg; 1,62 mmol) Trifluor-
methansulfonsäureanhydrid versetzt, worauf sich die Lö-
sung sofort braun verfärbte. Fünfzehn Minuten Rühren im
Eisbad, Aufnehmen in 50 ml Methylenchlorid, nacheinander
jeweils dreimalige Extraktion mit insgesamt 50 ml 0,1 n

Salzsäure, dann mit insgesamt 50 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und zuletzt mit 50 ml gesättigter Kochsalzlösung, Trocknen mit Magnesiumsulfat und Abziehen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer lieferte ein gelbbraunes, halbfestes Rohprodukt, das sofort auf eine Säule mit 17 g Kieselgel aufgetragen und mit einem Lösungsmittelgemisch Toluol / Essigsäureethylester (9 : 1) chromatographiert wurde. Von den 24 entnommenen Fraktionen à 15 ml enthielten die Fraktionen 5 mit 14 insgesamt 382 mg (81 %) farbloses, öliges Produkt 22aI, das später farblos auskristallisierte.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,51 (s, 9H, t-Bu); 1,65 - 2,52 (m, 2H, 5-H); 2,67 (dd, J = 15 und 2 Hz, 1H, 7-H); 3,27 (dd, J = 15 und 5 Hz, 1H, 7-H); 3,44 - 4,11 (m, 3H, 4-H und 6-H); 5,32 (s, 1H, 2-H).

IR (3 %ige Lösung in CH_2Cl_2): 2905 m (CH), 1780 s (Lactam-C=O), 1745 s (Ester-C=O), 1395 s, 1375 s (t-Bu), 1225 s, 1200 s, 1150 s (C-O), 1015 s, 933 m, 872 m, 839 m.

Schmelzpunkt: 110 - 111°C

DC: $R_F = 0,17$; Laufmittel: Toluol / Essigsäureethylester
(9 : 1)

Durch Besprühen mit Wasser und langsames Antrocknen
mit einem Fön werden die Substanzflecken kurzzeitig
sichtbar!

Elementaranalyse: $C_{12}H_{17}F_3N_2O_5S$ (358,37)

Ber.: C 40,21 H 4,79 N 7,82

Gef.: C 40,14 H 4,82 N 7,99

Auf analoge Weise konnte 21aII zu 22aII umgesetzt werden:

1H -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 1,50$ (s, 9H, t-Bu); 1,62 - 2,51 (m, 2H, 5-H); 2,67 (dd, $J = 15$ und 1,5 Hz, 1H, 7-H); 3,32 (dd, $J = 15$ und 5 Hz, 1H, 7-H); 3,52 - 4,19 (m, 3H, 4-H und 6-H); 5,81 (s, 1H, 2-H).

IR (3 %ige Lösung in CH_2Cl_2): 2930 m (CH), 1780 s (Lactam-C=O), 1745 s (Ester-C=O), 1395 s, 1375 s (t-Bu), 1200 s, 1155 s (C-O), 1030 m, 953 m, 918 s, 848 m.

Schmelzpunkt: 56 - 57°C

DC: $R_F = 0,08$; Laufmittel: Toluol / Essigsäureethylester

(9 : 1)

Durch Besprühen mit Wasser und langsames Antrocknen mit einem Fön werden die Substanzflecken kurzzeitig sichtbar!

Die Reaktion wurde ebenfalls mit Gemischen der Epimeren 21aI und 21aII als Ausgangsmaterial durchgeführt. Entsprechend erhielt man das gemischte Produkt der Epimeren 22aI und 22aII, das seinerseits chromatographisch wieder aufgetrennt werden konnte.

9.12. 8-Oxo-1,3-diazabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carbonsäuretertiärbutylester (8a)

38 mg (0,11 mmol) 22aI wurden in 1 ml über Aluminiumoxid filtriertem THF gelöst, mit 21 μ l (21,37 mg; 0,14 mmol) DBU versetzt und drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Aufnehmen in 10 ml Methylenchlorid, dreimaliges Ausschütteln mit insgesamt 25 ml 0,5 m Phosphatpuffer (pH 7), Trocknen mit Magnesiumsulfat und Abziehen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer und im Hochvakuum bei 10^{-3} Torr lieferte 24 mg (100 %) blaßgelbes,

öliges Produkt, das nicht weiter ohne Zersetzung gereinigt werden konnte.

Der Ansatz wurde analog mit 22aII bzw. mit einem Gemisch der Epimeren 22aI und 22aII durchgeführt. In allen Fällen entstand nur 8a als einziges Produkt.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,56 (s, 9H, t-Bu); 1,96 - 2,37 (m, 2H, 5-H); 2,80 (dd, J = 16 und 3 Hz, 1H, 7-H); 3,35 (dd, J = 16 und 5 Hz, 1H, 7-H); 3,47 (dd, J = 18 und 4 Hz, 1H, 4-H); 3,47 - 3,90 (m, 1H, 6-H); 3,90 (dd, J = 18 und 5 Hz, 1H, 4-H).

IR (3 %ige Lösung in CH_2Cl_2): 2925 m (CH), 1790 s (Lactam-C=O), 1740 s (Ester-C=O), 1640 s (C=N), 1365 s (t-Bu), 1317 m, 1092 s, 982 s, 809 s.

UV (in Ethanol): λ_{max} = 248 nm; ϵ = 5322

DC: R_F = 0,21; Laufmittel: Essigsäureethylester
Anfärbung mit Iod; UV-aktiv

10. Synthese von 8-Oxo-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-
2-carbonsäuretertiärbutylester (23a)

10.1. 4-(But-3-enyl-)azetidin-2-on (25)

Zu einer Lösung von 4,30 ml (2,97 g; 36 mmol) 1,5-Hexadien 24 in 3 ml über Molekularsieb getrocknetem Acetonitril tropften bei 0°C langsam 1,70 ml (2,76 g; 19 mmol) eiskaltes Chlorsulfonylisocyanat 14. Nach Rühren des Ansatzes über 24 Stunden bei Raumtemperatur, wobei er sich braun verfärbte, und anschließendem Abkühlen auf -40°C wurde die Lösung auf 10 g Eis gekippt und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung möglichst schnell auf einen pH-Wert von 7 bis 8 eingestellt. Es war dabei besonders darauf zu achten, daß sich der pH-Wert anschließend über einen längeren Zeitraum nicht mehr änderte, und daß die Temperatur der Lösung während der Neutralisation nie 10°C überschritt. Nach mehrmaligem Ausschütteln der wässrigen Lösung mit Diethylether wurde die etherische Lösung erneut auf ihre Neutralität hin geprüft. Trocknen mit Magnesiumsulfat und Abziehen des Lösungsmittels lieferten 1,2 g öliges Rohprodukt, das anschließend auf einer Säule mit 30 g Kieselgel mit einem Lösungsmittelgemisch Toluol / Essigsäureethylester (1 : 1) chromatographiert wurde.

Von den 24 Fraktionen à 30 ml konnten aus den Fraktionen 3 mit 17 insgesamt 910 mg (37 %) gelbes, öliges Produkt erhalten werden.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1,47 - 1,91$ (m, 2H, 1'-H); 1,91 - 2,35 (m, 2H, 2'-H); 2,50 (d-breit, $J = 14$ Hz, 1H, 3-H); 3,01 (d-breit, $J = 14$ Hz, 1H, 3-H); 3,42 - 3,76 (m, 1H, 4-H); 4,81 - 5,22 (m, 2H, 4'-H); 5,49 - 6,05 (m, 1H, 3'-H); 7,15 (s-breit, 1H, NH).

IR (3 %ige Lösung in CH_2Cl_2): 3430 m (NH), 2930 m (CH), 1760 s (C=O), 1650 m, 1370 m, 1190 m, 1000 m, 923 s.

DC: $R_F = 0,20$; Laufmittel: Toluol / Essigsäureethylester
(1 : 1)

Anfärbung mit Iod

Elementaranalyse: $\text{C}_4\text{H}_{11}\text{NO}$ (125,19)

Ber.: C 67,15 H 8,87 N 11,19

Gef.: C 67,11 H 8,75 N 11,19

10.2. [4-(But-3-enyl-)azetidin-2-on-1-yl-]hydroxyessig-
säuretertiärbutylester (26a)

Eine Lösung von 1,50 g (11,98 mmol) 25 und 2,73 g (18,42 mmol) 12 in 17,5 ml Toluol wurde drei Tage bei Raumtemperatur über 25 g Molekularsieb stehengelassen. Aufnehmen in 100 ml Toluol, Ausschütteln mit insgesamt 100 ml 0,1 n Salzsäure, dann mit insgesamt 100 ml gesättigter Kochsalzlösung, Trocknen mit Magnesiumsulfat und zuletzt Abziehen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer und im Hochvakuum bei 10^{-3} Torr lieferte 2,631 g (86 %) gelbes, öliges Produkt, das ohne weitere Reinigung umgesetzt werden konnte.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,47 (s, 9H, t-Bu); 1,72 - 2,24 (m, 4H, 1"-H und 2"-H); 2,55 (dd, J = 15 und 3 Hz, 1H, 3'-H); 3,00 (dd, J = 15 und 5 Hz, 1H, 3'-H); 3,50 - 4,02 (m, 1H, 4'-H); 4,42 (d-breit, J = 6 Hz, 1H, OH); 4,82 - 5,25 (m, 2H, 4"-H); 5,02 und 5,22 (2d, J = 6 Hz, 1H, 1-H); 5,47 - 6,01 (m, 1H, 3"-H).

IR (3 %ige Lösung in CH_2Cl_2): 3510 w (OH), 2960 w (CH), 1770 s (Lactam-C=O), 1745 s (Ester-C=O), 1375 s (t-Bu), 1285 m, 1165 s (C-O), 1095 m (C-OH), 923 m, 843 m.

DC: $R_F = 0,21$; Laufmittel: Essigsäureethylester

Anfärbung mit Iod

10.3. [4-(But-3-enyl)-azetidin-2-on-1-yl-]chloroessig-
säuretertiärbutylester (27a)

Eine Lösung von 3,489 g (13,66 mmol) 26a in 50 ml THF, das frisch über Aluminiumoxid getrocknet worden war, wurde bei -30°C zuerst mit 1,18 ml (1,924 g; 16,18 mmol) Thionylchlorid, dann sofort mit 2,25 ml (1,637 g; 16,18 mmol) Triethylamin versetzt und bei -30°C dreieinhalb Stunden gerührt. Nach Aufnehmen in 100 ml Methylenchlorid, dreimaligem Ausschütteln mit jeweils 100 ml 0,1 n Salzsäure und mit gesättigter Kochsalzlösung, Trocknen mit Magnesiumsulfat und Abziehen des Lösungsmittels konnten 3,387 g (90 %) blaßgelbes, öliges Produkt erhalten werden, das ohne weitere Reinigung umgesetzt wurde.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1,50$ (s, 9H, t-Bu); 1,87 - 2,85 (m, 4H, 1"-H und 2"-H); 2,60 (dd, $J = 15$ und 3 Hz, 1H, 3'-H); 3,06 (dd, $J = 15$ und 5 Hz, 1H, 3'-H); 3,82 - 4,30 (m, 1H, 4'-H); 4,82 - 5,16 (m, 2H, 4"-H); 5,45 - 5,99 (m, 1H, 3"-H); 5,99 (s, 1H, 1-H).

IR (3 %ige Lösung in CH_2Cl_2): 2910 w (CH), 1770 s (Lactam-C=O), 1745 s (Ester-C=O), 1375 s (t-Bu), 1155 s (C-O), 922 m, 843 m, 690 m.

DC: $R_F = 0,41$; Laufmittel: Essigsäureethylester

Anfärbung mit Iod

10.4. [4-(But-3-enyl-)azetidin-2-on-1-yl-]triphenylphosphoranylidenessigsäuretertiärbutylester (28a)

1,635 g (4,95 mmol) 27a und 7,794 g (29,71 mmol) Triphenylphosphin wurden in 50 ml frisch über Aluminiumoxid filtriertem THF gelöst und bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Danach nahm man den Ansatz in 100 ml Methylenchlorid auf, schüttelte dreimal mit insgesamt 150 ml frisch hergestellter 10 %iger Natriumcarbonatlösung aus, trocknete mit Magnesiumsulfat und zog am Rotationsverdampfer das Lösungsmittel ab. Das rotbraune, ölige Rohprodukt wurde auf einer Säule mit 150 g Kieselgel mit Toluol / Essigsäureethylester (1 : 2) chromatographiert. Von den 32 Fraktionen à 120 ml enthielten die Fraktionen 9 mit 21 insgesamt 1,731 g (70 %) Produkt, einen farblosen Schaum.

IR (3 %ige Lösung in CH_2Cl_2): 2900 w (CH), 1740 s (C=O),
1645 s, 1285 m, 1170 s (C-O), 1125 s, 1110 m, 1000 m,
912 m.

DC: $R_F = 0,24$; Laufmittel: Essigsäureethylester
Anfärbung mit Iod; UV-aktiv

Elementaranalyse: $\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{NO}_3\text{P}$ (499,63)

Ber.: C 74,52 H 6,87 N 2,80

Gef.: C 74,78 H 6,76 N 2,72

10.5. 8-Oxo-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carbonsäure-
tertiärbutylester (23a)

Eine Lösung von 337 mg (0,67 mmol) 28a in 10 ml frisch
über Aluminiumoxid filtriertem Methylenchlorid wurde
bei -20°C mit 0,35 ml Trifluoressigsäure versetzt und
anschließend bei -50°C sechs Stunden lang ozonisiert,
bis sich die Lösung blau färbte. Nach Zugabe von 0,75 ml
Dimethylsulfid und kurzem Warten zeigte der Test mit
Kaliumiodid / Stärke-Papier keine Blaufärbung mehr, sodaß
der Ansatz in 100 ml eiskaltem Methylenchlorid aufge-
nommen und aufgearbeitet werden konnte. Viermaliges Aus-

schütteln mit je 10 ml 10 %iger Kaliumhydrogencarbonatlösung, Trocknen mit Magnesiumsulfat, zweistündiges Stehenlassen bei Raumtemperatur zur vollständigen Ringschlußreaktion und schließlich Abziehen des Lösungsmittels lieferten ein braunes, öliges Rohprodukt. Die Reinigung erfolgte über eine Säulenchromatographie mit 13 g Kieselgel und Toluol / Essigsäureethylester (3 : 1) als Eluatiionsmittel. 32 Fraktionen à 15 ml wurden entnommen, aus den Fraktionen 3 mit 13 konnten 96 mg (64 %) farblos kristallines Produkt erhalten werden.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,51 (s, 9H, t-Bu); 1,90 - 2,46 (m, 4H, 4-H und 5-H); 2,59 (dd, J = 15 und 2 Hz, 1H, 7-H); 3,27 (dd, J = 15 und 5 Hz, 1H, 7-H); 3,31 - 3,70 (m, 1H, 6-H); 6,14 (dd, J = 5 und 3 Hz, 1H, 3-H).

IR (3 %ige Lösung in CH_2Cl_2): 2920 m (CH), 1765 s (Lactam-C=O), 1720 s (Ester-C=O), 1630 m (C=C), 1395 s, 1370 s (t-Bu), 1290 s, 1170 s (C-O), 1125 m, 1030 m, 980 m, 907 m, 896 m, 852 m.

UV (in Ethanol): λ_{max} = 260 nm; ϵ = 8700

Schmelzpunkt: 98 - 100°C

DC: $R_F = 0,46$; Laufmittel: Essigsäureethylester

Anfärbung mit Iod; UV-aktiv

Elementaranalyse: $C_{12}H_{17}NO_3$ (223,30)

Ber.: C 64,54 H 7,37 N 6,27

Gef.: C 64,33 H 7,71 N 6,06

11. Synthese von 7-Oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carbonsäuretertiärbutylester (4a)

11.1. [4-(Prop-2-enyl-)azetidin-2-on-1-yl-]triphenylphosphoranylidenessigsäuretertiärbutylester (29a)

Eine Lösung von 1,811 g (6,97 mmol) 17a in 4 ml über Aluminiumoxid filtriertem THF wurde mit 5,486 g (20,91 mmol) Triphenylphosphin versetzt und zwei Tage bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 100 ml Methylenchlorid extrahierte man mit insgesamt 100 ml 10 %iger Natriumcarbonatlösung, dann mit insgesamt 100 ml gesättigter Kochsalzlösung. Das nach Trocknen mit Magnesiumsulfat und nach Abziehen des Lösungsmittels erhaltene Rohprodukt wurde auf eine Säule mit 150 g Kieselgel aufgetragen.

Mit einem Lösungsmittelgemisch aus Toluol / Essigsäureethylester (1 : 1) wurden sieben Fraktionen, mit dem Gemisch Toluol / Essigsäureethylester (1 : 5) weitere zwölf Fraktionen à 150 ml eluiert, davon enthielten die Fraktionen 9 mit 18 insgesamt 2,047 g (60 %) farblores, schaumiges Produkt.

IR (3 %ige Lösung in CH_2Cl_2): 2920 m (CH), 1745 s (C=O), 1640 s, 1480 m, 1390 m, 1365 s (t-Bu), 1290 m, 1170 s (C-O), 1108 s, 1005 m, 960 m, 920 m, 855 w, 805 w.

DC: $R_F = 0,25$; Laufmittel: Essigsäureethylester
Anfärbung mit Iod; UV-aktiv

Elementaranalyse: $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{NO}_3\text{P}$ (485,60)

Ber.: C 74,21 H 6,64 N 2,88

Gef.: C 73,95 H 6,49 N 2,74

11.2. 7-Oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carbonsäure-
tertiärbutylester (4a)

Mit einem Glasrohr leitete man durch eine Lösung aus 2,047 g (4,22 mmol) 29a in 65 ml frisch über Aluminium-

oxid filtriertem Methylenchlorid, die auf -50°C gekühlt und mit 2 ml Trifluoressigsäure versetzt worden war, etwa drei Stunden Ozon, bis sich die Lösung bläulich verfärbte. Mit 4 ml Dimethylsulfid wurde der Ansatz reduziert. Aufnehmen in 100 ml Methylenchlorid, dreimaliges Ausschüteln mit insgesamt 100 ml gesättigter Kaliumhydrogencarbonatlösung, Trocknen mit Magnesiumsulfat und anschließendes eineinhalbstündiges Stehenlassen bei Raumtemperatur zum vollständigen Ablauf der Ringschlußreaktion lieferte nach Abziehen des Lösungsmittels ein gelbes, halbfestes Rohprodukt. Dieses wurde über eine Säulenchromatographie mit 100 g Kieselgel und mit Toluol / Essigsäureethylester als Laufmittel (4 : 1) gereinigt. 36 Fraktionen à 40 ml wurden entnommen, die Fraktionen 9 mit 19 lieferten 573 mg (65 %) farbloses, kristallines Produkt.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 2,50 (s, 9H, t-Bu); 2,65 - 2,92 (m, 2H, 4-H); 2,87 (dd, J = 16 und 3,5 Hz, 1H, 6-H); 3,43 (dd, J = 16 und 5,5 Hz, 1H, 6-H); 4,01 - 4,40 (m, 1H, 5-H); 6,27 (d-breit, J = 3 Hz, 1H, 3-H).

IR (3 %ige Lösung in CH_2Cl_2): 2920 m (CH), 1780 s (Lactam-C=O), 1720 s (Ester-C=O), 1610 m (C=C), 1370 m (t-Bu), 1330 m, 1222 m, 1160 s (C-O), 1110 m, 1012 m, 953 m, 847 m.

UV (in Ethanol): $\lambda_{\max} = 269 \text{ nm}$; $\epsilon = 4587$

DC: $R_F = 0,29$; Laufmittel: Toluol / Essigsäureethylester
(3 : 1)

Anfärbung mit Iod; UV-aktiv

Elementaranalyse: $C_{11}H_{15}NO_3$ (209,27)

Ber.: C 63,13 H 7,23 N 6,70

Gef.: C 62,78 H 7,27 N 6,76

12. Synthese von 6,6-Dimethyl-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]-
hept-2-en-2-carbonsäuretertiärbutylester (4b)

12.1. Essigsäureisobutenylester (31)

144 g (2 mol) Isobutyraldehyd 30, 306 g (3 mol) Acetanhydrid und 100 g (1,2 mol) wasserfreies Natriumacetat wurden in einem mit einem Thermometer versehenen Kolben bei 140°C Ölbadtemperatur unter Rückfluß gekocht. Im Verlauf von 16 Stunden stieg der Siedepunkt der Lösung von ursprünglich 88°C auf 125°C kontinuierlich an. Nach kurzer Abkühlung wurde das orangefarbene Gemisch auf eine Lösung von 600 g Kaliumhydrogencarbonat in zwei Liter Wasser gekippt und zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Nach Abtrennen der organischen Phase, mehrmaliger Extraktion der wässrigen Lösung mit Diethylether, Trocknen der vereinigten organischen Lösungen mit Magnesiumsulfat und anschließender Destillation bei Normaldruck konnten unter anderem zwei Fraktionen mit reinem Produkt erhalten werden: 1. Fraktion: 66,170 g farblose Flüssigkeit vom Siedepunkt 122 - 128°C und 2. Fraktion: 6,048 g farblose Flüssigkeit vom Siedepunkt 125 - 128°C. Die Gesamtausbeute betrug so 72,218 g (52 %).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,64 (s, 3H, CH_3); 1,66 (s, 3H, CH_3); 2,06 (s, 3H, COCH_3); 6,75 (s-breit, 1H, CH).

IR (3 %ige Lösung in CH_2Cl_2): 2880 m (CH), 1730 s (C=O), 1685 m (C=C), 1435 m, 1365 s, 1215 s (C-O), 1115 s, 1045 m, 988 m, 927 m, 813 m.

12.2. 4-Acetoxy-3,3-dimethylazetidin-2-on (32)

In einem 250 ml Dreihalskolben, versehen mit Blasenzähler, Tropftrichter und Thermometer, wurden 100 ml (93 g; 204 mmol) 31 vorgelegt und mit einer Eis / Kochsalz-Lösung auf etwa -10°C gekühlt. 17,4 ml (28,29 g; 0,2 mmol)

im Gefrierschrank vorgekühltes Chlorsulfonylisocyanat 14 tropften nun so langsam in die heftig gerührte Lösung, daß die Reaktionstemperatur im Kolben höchstens -2°C erreichte. Nach mehrstündigem Rühren bei -10°C wurde die nun gelbe Lösung über Nacht im Gefrierschrank aufbewahrt. Die gesamte Reaktionsdauer betrug zuletzt 22 Stunden. Nun wurde die Lösung auf -40°C gekühlt und über einen kühlbaren Tropftrichter langsam in ein Gemisch aus 52 g Natriumhydrogencarbonat, 2,4 g Natriumsulfit und 200 g Eiswasser getropft und zwei Stunden bei -10 bis 0°C gerührt. Wieder war strengstens darauf zu achten, daß die Temperatur während der Hydrolysereaktion nie 0°C in der Reaktionslösung überschritt. Nach Abtrennen der organischen Phase, fünfmaliger Extraktion der wässrigen Lösung mit insgesamt einem Liter Diethylether, Trocknen der vereinigten organischen Lösungen mit Magnesiumsulfat und Abziehen des Ethers am Rotationsverdampfer konnte ein braunes, öliges Rohprodukt erhalten werden. Die Reinigung erfolgte über eine Säulenchromatographie mit 500 g Kieselgel und Toluol / Essigsäureethylester (4 : 1) als Laufmittel. 20 Fraktionen à 500 ml wurden entnommen, davon lieferten die Fraktionen 7 mit 16 insgesamt 11,96 g (37 %) blaßgelbes Öl, das nach Animpfen mit einem Impfkristall schnell auskristallisierte.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,23 (s, 3H, CH_3); 1,34 (s, 3H, CH_3);
2,10 (s, 3H, COCH_3); 5,45 (s, 1H, 4-H); 6,92 (s-breit,
1H, NH).

IR (3 %ige Lösung in CH_2Cl_2): 3400 s (NH), 2950 m (CH),
1775 s (Lactam-C=O), 1750 s (Ester-C=O), 1465 m, 1360
s (CH_3), 1230 s (C-O), 1145 m, 1048 s, 994 m, 913 w, 863 w.

DC: R_F = 0,17; Laufmittel: Toluol / Essigsäureethylester
(4 : 1)

Anfärbung mit Iod

12.3. 3,3-Dimethyl-4-(prop-2-enyl-)azetidin-2-on (15b)

In einem 2 l Dreihalskolben, versehen mit Tropftrichter,
Rückflußkühler und mechanischem Rührer, wurden 42,83 g
(6,17 mol) kleingeschnittener Lithiumdraht in 0,5 l ab-
solutem THF vorgelegt und auf -20 bis -30°C gekühlt.
Dazu tropfte nun eine Lösung von 70,55 ml (69,00 g; 0,51
mol) Allylphenylether in 100 ml absolutem Diethylether.
Durch Zugabe einer Spatelspitze Biphenyl konnte die Re-
aktion gestartet werden, was an einer intensiven Rot-
färbung der Lösung zu erkennen war. Im Verlauf der Reak-

tion änderte sich die Farbe der Lösung von rot über grün bis fast schwarz. Durch Filtration über Watte wurde nach eineinhalb Stunden vom überschüssigen Lithium, das in späteren Ansätzen leicht wiederverwendet werden konnte, abgetrennt, die Lösung erneut in einen 2 l Dreihalskolben gegeben und wieder auf -15°C gekühlt. Nach Zugabe von 29,381 g (154,28 mmol) Kupfer(I)iodid, zwanzigminütigem Rühren und Zutropfen einer Lösung von 12,125 g (77,14 mmol) 32 in 100 ml absolutem THF bei -30°C wurde das Kühlbad entfernt und die Lösung eine Stunde gerührt, wobei sie sich auf Raumtemperatur erwärmte. Dann wurde der Ansatz in 0,5 l Essigsäureethylester aufgenommen und so lange mit einer gesättigten Ammoniumchloridlösung ausgeschüttelt, bis sich die wässrige Lösung nicht mehr blau färbte. Nach Trocknen der nun klar gelben organischen Lösung mit Magnesiumsulfat und Abziehen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erfolgte die Reinigung des so erhaltenen dunkelbraunen, öligen Rohprodukts über eine Säulenchromatographie mit 1000 g Kieselgel und Toluol / Essigsäureethylester (3 : 1) als Lösungsmittelgemisch. Nach Entnahme von 32 Fraktionen à 500 ml konnten aus den Fraktionen 17 mit 28 insgesamt 8,298 g (77 %) blaßgelbes, öliges Produkt erhalten werden, das später farblos auskristallisierte. In den Fraktionen 4 mit 13

konnte das bei der Reaktion gebildete Phenol erhalten und nachgewiesen werden.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,17 (s, 3H, 3- CH_3); 1,30 (s, 3H, 3- CH_3); 2,12 - 2,45 (m, 2H, 1'-H); 3,32 (dd, J = 7,5 und 6 Hz, 1H, 4-H); 4,87 - 5,22 (m, 2H, 3'-H); 5,46 - 6,01 (m, 1H, 2'-H); 6,94 (s-breit, 1H, NH).

IR (3 %ige Lösung in CH_2Cl_2): 3350 m (NH), 2900 m (CH), 1765 s (Lactam-C=O), 1635 m (C=C), 1385 m (CH_3), 1370 m (CH_3), 1215 m (C-O), 1155 m (C-O), 1075 m, 998 m (C=C), 925 s (C=C), 845 w.

Schmelzpunkt: 42°C

DC: R_F = 0,37; Laufmittel: Toluol / Essigsäureethylester

(3 : 1)

Anfärbung mit Iod

Elementaranalyse: $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{NO}$ (139,22)

Ber.: C 69,01 H 9,43 N 10,06

Gef.: C 69,24 H 9,51 N 9,94

12.4. [3,3-Dimethyl-4-(prop-2-enyl-)azetidin-2-on-1-yl-]
hydroxyessigsäuretertiärbutylester (16b)

Eine Lösung von 4,414 g (31,7 mmol) 15b und 6,255 g (42,2 mmol) 12 in 17,5 ml DMF und 45 ml Toluol wurde bei 40°C Ölbadtemperatur mit 45 g Molekularsieb über Nacht stehen gelassen. Abfiltrieren vom Molekularsieb, Nachwaschen mit 30 ml Toluol, Extraktion der organischen Lösung, zuerst dreimal mit insgesamt 100 ml 0,1 n Salzsäure, dann mit insgesamt 50 ml gesättigter Kochsalzlösung, Trocknen mit Magnesiumsulfat und Abziehen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer und im Hochvakuum bei 10^{-3} Torr lieferten 6,826 g (80 %) zähflüssiges, blaßgelbes Öl, das nach längerer Zeit zu einem öligen Brei erstarrte. Eine säulenchromatographische Reinigung war möglich, für die weitere Umsetzung aber nicht notwendig.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,20 (s, 3H, 3'- CH_3); 1,29 (s, 3H, 3'- CH_3); 1,49 (s, 9H, t-Bu); 2,12 - 2,69 (m, 2H, 1''-H); 3,40 und 3,56 (2dd, J = 7 und 7 Hz, und J = 9 und 5,5 Hz, 1H, 4'-H); 3,97 - 4,54 (m, 1H, OH); 4,90 - 5,31 (m, 2H, 3''-H); 5,11 und 5,16 (2s, 1H, 2-H); 5,44 - 6,04 (m, 1H, 2''-H).

IR (3 %ige Lösung in CH_2Cl_2): 3430 m (OH), 2910 m (CH),
1765 s (Lactam-C=O), 1735 s (Ester-C=O), 1635 w, 1390 m,
1370 s (t-Bu), 1280 m, 1160 s (C-O), 1085 s, 998 m, 923
m, 840 m.

Schmelzpunkt: 110 - 111°C

DC: R_F = 0,41; Laufmittel: Chloroform / Essigsäureethylester
(2 : 1)

R_F = 0,22; Laufmittel: Toluol / Essigsäureethylester
(2 : 1)

Anfärbung mit Iod

Elementaranalyse: $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{NO}_4$ (269,38)

Ber.: C 62,42 H 8,62 N 5,20

Gef.: C 62,32 H 8,67 N 4,95

12.5. [3,3-Dimethyl-4-(prop-2-enyl)-azetidin-2-on-1-yl-]
chloressigsäuretertiärbutylester (17b)

1,43 g (5,31 mmol) 16b wurden in 50 ml frisch über Alu-
miniumoxid filtriertem THF gelöst, auf -50°C gekühlt und
nacheinander mit 0,46 ml (750 mg; 6,31 mmol) Thionylchlo-

rid und mit 0,88 ml (638 mg; 6,31 mmol) Triethylamin versetzt. Nach fünfstündigem Rühren wurde der Ansatz mit 100 ml Methylenchlorid verdünnt, dreimal mit insgesamt 200 ml 0,1 n Salzsäure und dreimal mit insgesamt 100 ml gesättigter Kochsalzlösung extrahiert. Trocknen mit Magnesiumsulfat und Abziehen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer lieferten 1,45 g (95 %) öliges, gelbes Produkt, das ungereinigt weiter umgesetzt werden konnte.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,21, 1,24, 1,27 und 1,30 (4s, 6H, 2 $3'\text{-CH}_3$); 1,47 (s, 9H, t-Bu); 2,12 - 3,05 (m, 2H, $1''\text{-H}$); 3,67 und 3,84 (2dd, J = 9,5 und 5 Hz, und J = 10 und 5 Hz, 1H, $4'\text{-H}$); 4,89 - 5,26 (m, 2H, $3''\text{-H}$); 5,35 - 6,05 (m, 1H, $2''\text{-H}$); 5,99 (s, 1H, 2-H).

IR (3 %ige Lösung in CH_2Cl_2): 2910 m (CH), 1760 s (Lactam-C=O), 1640 w, 1390 m, 1375 s (t-Bu), 1320 m, 1150 s (C-O), 998 w, 927 m, 847 m, 790 - 690 m (C-Cl).

DC: R_F = 0,27; Laufmittel: Toluol / Essigsäureethylester

(2 : 1)

Anfärbung mit Iod

12.6. [3,3-Dimethyl-4-(prop-2-enyl-)azetidin-2-on-1-yl-]
triphenylphosphoranylidenessigsäuretertiärbutyl-
ester (29b)

1,229 g (4,27 mmol) 17b wurden in 15 ml frisch über Aluminiumoxid filtriertem THF gelöst, mit 6,720 g (25,62 mmol) Triphenylphosphin versetzt und drei Tage bei Raumtemperatur gerührt. Aufnehmen in 100 ml Methylenchlorid, dreimaliges Ausschütteln mit insgesamt 100 ml 10 %iger Natriumcarbonatlösung und anschließend mit insgesamt 100 ml gesättigter Kochsalzlösung, Trocknen mit Magnesiumsulfat und Abziehen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer lieferte ein halbfestes Rohprodukt, das säulenchromatographisch gereinigt wurde. Gefüllt war die Säule mit 300 g Kieselgel, eluiert wurden mit Toluol / Essigsäureethylester (3 : 1) 10 Fraktionen à 250 ml, danach mit reinem Essigsäureethylester weitere 14 Fraktionen à 250 ml. Die Fraktionen 9 mit 13 enthielten 1,152 g (52 %) farbloses, schaumiges Produkt.

IR (3 %ige Lösung in CH_2Cl_2): 2930 m (CH), 1745 s (C=O), 1645 s (C=C), 1615 m, 1365 m (t-Bu), 1165 s (C-O), 1110 s, 1080 m, 1035 m, 1000 m, 980 m, 917 m.

DC: $R_F = 0,05$; Laufmittel: Toluol / Essigsäureethylester

(2 : 1)

Anfärbung mit Iod; UV-aktiv

Elementaranalyse: $C_{32}H_{36}NO_3P$ (513,66)

Ber.: C 74,82 H 7,08 N 2,73

Gef.: C 74,36 H 7,15 N 2,48

12.7. 6,6-Dimethyl-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-
2-carbonsäuretertiärbutylester (4b)

Eine Lösung von 704 mg (1,37 mmol) 29b in 40 ml frisch über Aluminiumoxid filtriertem Methylenchlorid wurde bei -40°C mit 0,7 ml Trifluoressigsäure versetzt und bei -10 bis -20°C etwa vier Stunden ozonisiert, bis sich die Lösung leicht bläulich verfärbte. Nach Zugabe von 2 ml Dimethylsulfid und dreißigminütigem Stehenlassen bei 0°C war mit Kaliumiodid / Stärke-Papier keine Blaufärbung mehr zu sehen. Aufnehmen der Lösung in 50 ml eiskaltem Methylenchlorid, Extraktion mit insgesamt 100 ml 10 %iger Kaliumhydrogencarbonatlösung, Waschen mit gesättigter Kochsalzlösung, Trocknen mit Magnesiumsulfat und Abziehen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer lieferte

ein gelbes, halbfestes Rohprodukt. Die weitere Reinigung erfolgte über eine Säulenchromatographie mit 22 g Kieselgel und Toluol / Essigsäureethylester (3 : 1) als Laufmittel. 24 Fraktionen à 15 ml wurden entnommen, davon konnten aus den Fraktionen 5 mit 7 insgesamt 143 mg (44 %) farbloses Öl erhalten werden, das schnell farblos auskristallisierte und zusätzlich aus Hexan umkristallisiert werden konnte.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,21 (s, 3H, 6- CH_3); 1,41 (s, 3H, 6- CH_3); 1,49 (s, 9H, t-Bu); 2,59 - 2,80 (m, 2H, 4-H); 3,99 (dd, J = 10 und 8 Hz, 1H, 5-H); 6,22 (dd, J = 3 und 2 Hz, 1H, 3-H).

IR (3 %ige Lösung in CH_2Cl_2): 2920 m (CH), 1785 s (Lactam-C=O), 1720 s (Ester-C=O), 1620 m (C=C), 1460 m, 1390 m, 1375 s (t-Bu), 1345 s, 1235 s, 1165 s (C-O), 1115 s, 1052 w, 1002 w, 981 m, 957 m, 912 w, 886 m, 850 m, 816 m.

UV (in Ethanol): λ_{max} = 274 nm; ϵ = 4488

Schmelzpunkt: 84 - 85°C

DC: $R_F = 0,47$; Laufmittel: Toluol / Essigsäureethylester

(3 : 1)

Anfärbung mit Iod; UV-aktiv

Elementaranalyse: $C_{13}H_{19}NO_3$ (237,33)

Ber.: C 65,79 H 8,08 N 5,90

Gef.: C 65,71 H 7,97 N 6,08

13. Synthese von 7,7-Dimethyl-8-oxo-1,3-diazabicyclo-
[4.2.0]oct-2-en-2-carbonsäuretertiärbutylester (8b)

13.1. [3,3-Dimethyl-4-(prop-2-enyl-)azetidin-2-on-1-yl-]
azidoessigsäuretertiärbutylester (18b)

Eine Lösung von 2,508 g (8,71 mmol) 17b in 15 ml DMF wurde bei -30°C mit 2,200 g (11,44 mmol) Benzyltrimethylammoniumazid versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Aufnehmen in 150 ml Methylenchlorid, Ausschütteln mit insgesamt 200 ml 0,1 n Salzsäure, anschließend mit gesättigter Kochsalzlösung, Trocknen mit Magnesiumsulfat und Abziehen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer lieferte ein gelbbraunes, öliges Rohprodukt, das auf eine Säule mit 100 g Kieselgel aufgetragen und mit

einem Lösungsmittelgemisch Toluol / Essigsäureethylester (2 : 1) eluiert wurde. 30 Fraktionen à 20 ml wurden entnommen, aus den Fraktionen 7 mit 9 konnten 1,719 g (67 %) hellgelbes, öliges Produkt erhalten werden.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,24 (s, 3H, 3'- CH_3); 1,31 (s, 3H, 3'- CH_3); 1,50 (s, 9H, t-Bu); 2,06 - 2,74 (m, 2H, 1''-H); 3,52 und 3,62 (2dd, J = 6 und 4 Hz, und J = 6 und 4 Hz, 1H, 4'-H); 4,89 - 5,26 (m, 2H, 3''-H); 5,12 und 5,44 (2s, 1H, 2-H); 5,37 - 6,00 (m, 1H, 2''-H).

IR (3 %ige Lösung in CH_2Cl_2): 2920 m (CH), 2115 s (N_3), 1760 s (Lactam-C=O), 1745 s (Ester-C=O), 1640 w, 1390 m, 1355 s (t-Bu), 1222 m, 1155 s (C-O), 997 m, 927 m, 842 m.

DC: R_F = 0,27; Laufmittel: Toluol / Essigsäureethylester (2 : 1)

Anfärbung mit Iod; UV-aktiv

Elementaranalyse: $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_3$ (294,40)

Ber.: C 57,11 H 7,55 N 19,03

Gef.: C 57,36 H 7,45 N 19,09

13.2. [3,3-Dimethyl-4-(prop-2-enyl-)azetidin-2-on-1-yl-]
triphenylphosphiniminoessigsäuretertiärbutylester (19b)

2,998 g (10,18 mmol) 18b und 2,681 g (10,22 mmol) Triphenylphosphin wurden in 35 ml frisch über Aluminiumoxid filtriertem Methylenchlorid gelöst, wobei sofort eine starke Gasentwicklung einsetzte. Nach Rühren über Nacht bei Raumtemperatur konnte die Lösung ohne weitere Aufarbeitung und ohne Abziehen des Lösungsmittels zur Weiterreaktion eingesetzt werden.

IR (3 %ige Lösung in CH_2Cl_2): 2920 m (CH), 1735 s (C=O), 1635 w, 1585 w, 1480 m, 1430 m, 1380 m, 1365 s (t-Bu), 1330 m, 1220 s, 1157 s (C-O), 1115 s, 1000 m, 962 w, 921 m, 844 m.

DC: $R_F = 0,21$; Laufmittel: Toluol / Essigsäureethylester
(3 : 1)

Anfärbung mit Iod; UV-aktiv

13.3. 7,7-Dimethyl-8-oxo-1,3-diazabicyclo[4.2.0]oct-
3-en-2-carbonsäuretertiärbutylester (20b)

In die ober erhaltene Lösung von 19b in Methylenchlorid

die bei -30°C mit 5 ml Trifluoressigsäure versetzt worden war, wurde etwa fünf Stunden lang Ozon durch ein Glasrohr eingeleitet, bis sich die Lösung leicht bläulich verfärbte. Nach Aufarbeitung mit 6,5 ml Dimethylsulfid und dreißigminütigem Rühren bei 0°C konnte mit Kaliumiodid / Stärke-Papier die vollständige Reduktion nachgewiesen werden. Nach Versetzen mit eiskaltem Methylenchlorid wurde dreimal mit insgesamt 120 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und einmal mit 50 ml gesättigter Kochsalzlösung extrahiert. Das hellgelbe, ölige Rohprodukt, das nach Trocknen mit Magnesiumsulfat und Abziehen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer zurückblieb, konnte direkt, ohne weitere Reinigung eingesetzt werden.

IR (3 %ige Lösung in CH_2Cl_2): 2910 m (CH), 1755 s (Lactam-C=O), 1740 s (Ester-C=O), 1690 m (C=N), 1480 m, 1435 m, 1385 m, 1365 s (t-Bu), 1330 m, 1195 s, 1160 s (C-O), 1122 s, 1030 w, 1000 m, 958 w, 841 m.

DC: $R_F = 0,34$; Laufmittel: Essigsäureethylester
Anfärbung mit Iod

13.4. 7,7-Dimethyl-8-oxo-1,3-diazabicyclo[4.2.0]octan-
2-carbonsäuretertiärbutylester (21bI/21bII)

Das oben erhaltene Rohprodukt mit 20b, gelöst in 100 ml Methanol, versetzt mit 350 mg Platin(IV)oxid als Katalysator, wurde 24 Stunden bei Raumtemperatur mit einem wasserstoffgefüllten Luftballon hydriert. Der Wasserstoffverbrauch wurde nicht ermittelt. Nach Abfiltrieren des Katalysators und weitgehendem Abziehen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wurde der Rückstand in 100 ml Methylenchlorid aufgenommen, das bei der Reaktion gebildete Amin durch mehrmaliges Ausschütteln mit insgesamt 300 ml 0,2 n Salzsäure in die wässrige Phase überführt, die danach so schnell wie möglich wieder auf einen pH-Wert von 7 bis 8 eingestellt und erneut mehrmals mit Methylenchlorid extrahiert wurde. Nach Trocknen mit Magnesiumsulfat und Abziehen des Lösungsmittels blieben 1,026 g zähflüssiges, öliges Rohprodukt zurück. Die Reinigung erfolgte über eine Säule mit 30 g Kieselgel, Laufmittel war reiner Essigsäureethylester. 25 Fraktionen à 15 ml wurden entnommen, davon enthielten die Fraktionen 5 mit 19 insgesamt 803 mg (31 %, bezogen auf eingesetztes Azid 18b) farblos kristallines Produkt. Dabei gelang erneut die Auftrennung der beiden möglichen Epimeren:

Die Fraktionen 5 mit 12 lieferten 605 mg des Epimeren 21bI,
die Fraktionen 13 mit 19 enthielten 198 mg des Epimeren
21bII.

analytische Daten des Epimeren 21bI:

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,14 (s, 3H, 7- CH_3); 1,34 (s, 3H,
7- CH_3); 1,34 - 2,17 (m, 2H, 5-H); 1,51 (s, 9H, t-Bu);
2,50 - 2,97 (m, 2H, 4-H); 3,62 (dd, J = 10,5 und 5 Hz,
1H, 6-H); 4,30 (s, 1H, 2-H).

IR (3 %ige Lösung in CH_2Cl_2): 3280 w (NH), 2895 m (CH),
1765 s (Lactam-C=O), 1735 s (Ester-C=O), 1635 w, 1460 m,
1395 m, 1370 s (t-Bu), 1225 s, 1160 s (C-O), 1045 m, 993
m, 913 m, 844 m, 832 m.

Schmelzpunkt: 81 - 83°C

DC: R_F = 0,35; Laufmittel: Essigsäureethylester

Anfärbung mit Ninhydrin-Sprühareagens

Elementaranalyse: $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$ (254,37)

Ber.: C 61,38 H 8,73 N 11,01

Gef.: C 61,59 H 8,58 N 10,99

analytische Daten des Epimeren 21bII:

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,17 (s, 3H, 7- CH_3); 1,36 (s, 3H, 7- CH_3); 1,47 (s, 9H, t-Bu); 1,47 - 2,20 (m, 2H, 5-H); 2,60 - 3,04 (m, 2H, 4-H); 3,41 (dd, J = 9,5 und 5 Hz, 1H, 6-H); 4,90 (s, 1H, 2-H).

IR: wie 21bI

DC: R_F = 0,20; Laufmittel: Essigsäureethylester

Anfärbung mit Ninhydrin-Sprühareagens

13.5. 3-Trifluormethylsulfonyl-7,7-dimethyl-8-oxo-1,3-diazabicyclo[4.2.0]octan-2-carbonsäuretertiär-butylester (22bI/22bII)

Eine Lösung von 221 mg (0,87 mmol) 21bI in 5 ml frisch über Aluminiumoxid filtriertem Methylenchlorid wurde bei 0°C zuerst mit 0,19 ml (175 mg; 1,73 mmol) N-Methylmorpholin, dann sofort mit 0,18 ml (302 mg; 1,07 mmol) Trifluormethansulfonsäureanhydrid versetzt, worauf sich die Lösung sofort braun verfärbte. Aufnehmen des Ansatzes nach eineinhalbstündigem Rühren bei 0°C in 50 ml Methylen-

chlorid, jeweils dreimaliges Ausschütteln mit insgesamt 100 ml 0,1 n Salzsäure, dann mit insgesamt 100 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und zuletzt mit insgesamt 100 ml gesättigter Kochsalzlösung, Trocknen mit Magnesiumsulfat und Abziehen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer lieferte ein Rohprodukt, das sofort auf eine Säule mit 10 g Kieselgel aufgetragen wurde. Laufmittel war ein Gemisch aus Toluol / Essigsäureethylester (9 : 1). Die Fraktionen 5 mit 9 - 36 Fraktionen à 10 ml waren entnommen worden - enthielten 170 mg (51 %) öliges Produkt, das später im Kühlschrank zu einer halbfesten Masse erstarrte.

analytische Daten des Epimeren 22bI:

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,20 (s, 3H, 7- CH_3); 1,34 (s, 3H, 7- CH_3); 2,50 (s, 9H, t-Bu); 1,80 - 2,44 (m, 2H, 5-H); 3,25 - 3,97 (m, 3H, 4-H und 6-H); 5,27 (s, 1H, 2-H).

IR (3 %ige Lösung in CH_2Cl_2): 2940 m (CH), 1778 s (Lactam-C=O), 1750 s (Ester-C=O), 1400 s, 1380 s (t-Bu), 1235 s, 1205s, 1155 s (C-O), 1095 w, 1030 m, 977 m, 937 m, 882 m, 846 m.

DC: $R_F = 0,27$; Laufmittel: Toluol / Essigsäureethylester
(9 : 1)

Durch Besprühen mit Wasser und langsames Antrocknen
mit einem Fön werden die Substanzflecken kurzzeitig
sichtbar!

Elementaranalyse: $C_{14}H_{21}F_3N_2O_5S$ (386,43)

Ber.: C 43,51 H 5,49 N 7,25

Gef.: C 43,70 H 5,65 N 7,08

Der Ansatz konnte unter gleichen Bedingungen auch mit dem
zweiten Epimeren 21bII durchgeführt werden, entsprechend
wurde 22bII als öliges Produkt erhalten.

analytische Daten des Epimeren 22bII:

1H -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 1,17$ (s, 3H, 7- CH_3); 1,40 (s, 3H,
7- CH_3); 1,49 (s, 9H, t-Bu); 1,59 - 2,29 (m, 2H, 5-H);
3,26 - 4,20 (m, 3H, 4-H und 6-H); 5,77 (s, 1H, 2-H).

IR: wie 22bI

DC: $R_F = 0,18$; Laufmittel: Toluol / Essigsäureethylester
(9 : 1)

Durch Besprühen mit Wasser und langsames Antrocknen mit einem Fön werden die Substanzflecken kurzzeitig sichtbar!

Wurde ein Gemisch der beiden Epimeren von 21b als Ausgangsmaterial eingesetzt, erhielt man entsprechend ein Produktgemisch von 22bI und 22bII, das wieder chromatographisch aufgetrennt werden konnte.

13.6. 7,7-Dimethyl-8-oxo-1,3-diazabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carbonsäuretertiärbutylester (8b)

89 mg (0,23 mmol) 22bI wurden in 3 ml frisch über Aluminiumoxid getrocknetem THF gelöst, mit 45 µl (45,8 mg; 0,30 mmol) DBU versetzt und sechs Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Versetzen mit 20 ml Methylenchlorid, dreimaligem Ausschütteln mit insgesamt 20 ml 0,5 M Phosphatpuffer (pH 7), Trocknen mit Magnesiumsulfat und Abziehen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer konnte ein öliges Rohprodukt erhalten werden, das im Gefrierfach langsam auskristallisierte. Umkristallisation in Diethylether lieferte zuletzt 52 mg (89 %) farblose Kristalle des erwünschten 8b.

Die Umsetzung konnte unter den gleichen Bedingungen mit 22bII bzw. mit einem Epimerengemisch von 22bI und 22bII als Ausgangsmaterial durchgeführt werden. In allen Fällen entstand ausschließlich das eine Produkt 8b.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,19 (s, 3H, 7- CH_3); 1,35 (s, 3H, 7- CH_3); 1,51 (s, 9H, t-Bu); 1,51 - 2,04 (m, 2H, 5-H); 3,02 - 3,54 (m, 2H, 4-H); 3,80 (ddd J = 8,5 und 5 und 1,5 Hz, 1H, 6-H).

IR (3 %ige Lösung in CH_2Cl_2): 2930 m (CH), 1790 s (Lactam-C=O), 1745 s (Ester-C=O), 1640 m (C=N), 1373 s (t-Bu), 1322 m, 1235 m, 1160 s (C-O), 1065 m, 1002 m, 970 m, 846 m.

UV (in Ethanol): λ_{max} = 274 nm; ϵ = 3733

Schmelzpunkt: 84 - 85°C

DC: R_F = 0,25; Laufmittel: Toluol / Essigsäureethylester
(2 : 1)

Anfärbung mit Iod; UV-aktiv

Elementaranalyse: $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$ (252,35)

Ber.: C 61,87 H 8,00 N 11,10

Gef.: C 61,27 H 8,04 N 11,03

Vom kristallinen 8b gelang es, eine Röntgenstrukturanalyse durchzuführen, während der Messung erfolgte jedoch die Zersetzung von 8b.

Kristalldaten von 8b:

Präparat: Kristall mit Zweikomponentenkleber auf
Glasfaserfaden mit $\varnothing = 0,08$ mm aufgeklebt;
Glashütchen darüber

Größe des vermes-
senen Kristalles: $0,3 \times 0,4 \times 0,15$ mm

Kristallsystem: orthorombisch

Raumgruppe: Pbc_a (Nr. 61)
 $a = 9,9894(22)$, $b = 11,8730(38)$,
 $c = 24,4836(76)$

Volumen: $2903,85(1,36)$

Moleküle pro
Elementarzelle: 8

röntgenographi-
sche Dichte: $1,155$ g/ml
Syntex R3-Diffraktometer; Lösung mit
Shel XTL 4.1 Programm (August 1983)

Reflexbreite: $1,2^\circ$

Meßzeiten: $2,5 - 15$ sec; Untergrund $0,3 - 2$ sec

Meßbedingungen: ω -Scan; Mo-K α -Strahlung; 0,71069 Å; Graphit-monochromator; 55 kV; 35 mA; Raumtemperatur
 Skalierung: 2 Checkreflexe nach 48 Reflexen (502, -1-51)
 Meßbereich: 2 θ ; 4° - 50°; 9608 Reflexe gemessen; auf 434 Checkreflexe skaliert; 1347 Reflexe ($I > 2\sigma(I)$)

R = 0,1539; RW = 0,1561

Abbildung: Kristallstruktur von 8b

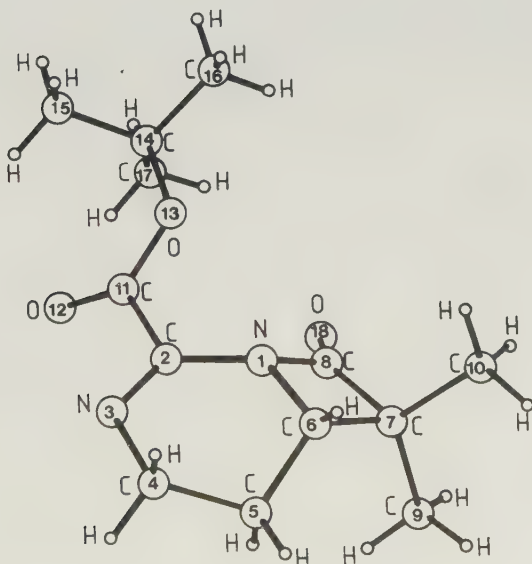


Tabelle 7: Atomkoordinaten für 8b

Atom	X / A	Y / B	Z / C
N(1)	0,13580(016)	0,13936(065)	0,41741(031)
C(2)	0,00835(084)	0,16043(074)	0,43923(043)
N(3)	-0,01650(077)	0,17154(079)	0,48922(032)
C(5)	0,21035(094)	0,08835(099)	0,50745(037)
H(5)A	0,18323(094)	0,01104(099)	0,50435(037)
H(5)B	0,28244(094)	0,09424(099)	0,53322(037)
C(6)	0,25328(081)	0,13136(078)	0,45272(036)
H(6)	0,30888(081)	0,19176(078)	0,46556(036)
C(7)	0,31638(088)	0,05290(089)	0,40951(043)
C(8)	0,17906(096)	0,05710(094)	0,37723(050)
C(9)	0,35528(123)	-0,06660(099)	0,42726(055)
H(9)A	0,44142(123)	-0,06598(099)	0,44463(055)
H(9)B	0,35849(123)	-0,11400(099)	0,39552(055)
H(9)C	0,28951(123)	-0,09506(099)	0,45230(055)
C(10)	0,43138(109)	0,10697(119)	0,37748(052)
H(10)A	0,51377(108)	0,10024(119)	0,39739(051)
H(10)B	0,41116(108)	0,18517(119)	0,37189(051)
H(10)C	0,44019(108)	0,07016(119)	0,34275(051)
C(11)	-0,10966(102)	0,17305(087)	0,39606(043)
O(12)	-0,21840(058)	0,13657(068)	0,40523(031)

Tabelle 7: Fortsetzung

Atom	X / A	Y / B	Z / C
O(13)	-0,06239(057)	0,22989(058)	0,35405(026)
C(14)	-0,15152(095)	0,25769(041)	0,30785(041)
C(15)	-0,26059(110)	0,33399(098)	0,32869(043)
H(15)A	-0,31874(110)	0,35136(098)	0,29864(043)
H(15)B	-0,22378(110)	0,40243(098)	0,34319(043)
H(15)C	-0,31055(110)	0,29598(098)	0,35666(043)
C(16)	-0,06363(124)	0,32150(124)	0,26964(044)
H(16)A	0,00013(124)	0,27016(123)	0,25412(044)
H(16)B	-0,01709(124)	0,38062(123)	0,28847(044)
H(16)C	-0,11747(124)	0,35333(123)	0,24107(044)
C(17)	-0,20871(137)	0,15190(104)	0,28227(045)
H(17)A	-0,26675(137)	0,17343(104)	0,25282(045)
H(17)B	-0,25863(137)	0,10967(104)	0,30879(045)
H(17)C	-0,13707(137)	0,10631(104)	0,26833(045)
O(18)	0,12574(086)	0,01345(087)	0,34084(036)

14. Synthese des 8-Oxo-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-
2-carbonsäure-Natriumsalzes (23c)

14.1. Fumarsäurediparanitrobenzylester (37)

Eine Suspension aus 16 g (0,10 mol) Dinatriumfumarat 35 und 47,53 g (0,22 mol) para-Nitrobenzylbromid 36 in 100 ml DMF wurde über Nacht auf 100°C erhitzt. Beim Erhitzen wechselte die ständig trübe Lösung die Farbe von gelb nach rot. Beim Abkühlen auf -50°C erstarrte der Ansatz fast völlig. Nach dem Abnutschen wurde erst mehrmals mit insgesamt einem Liter Wasser, dann mit 0,5 l 1 n Salzsäure, zuletzt mit Ether und Pentan nachgewaschen. Nach Trocknen im Hochvakuum bei 10^{-3} Torr konnten 34,95 g (97 %) blaßgelbes, kristallines Produkt erhalten werden.

14.2. 2-Hydroxy-2-methoxyessigsäureparanitrobenzyl-
ester (38)

6 g (15,53 mmol) 37 wurden bei Raumtemperatur in einem Gemisch aus 350 ml Methylenchlorid und 35 ml Methanol gelöst und bei Raumtemperatur sechs Stunden lang ozonisiert. Da sich die Lösung durch abdampfendes Lösungs-

mittel anfangs wieder leicht trübte, wurde der Ansatz in ein etwa 40°C warmes Wasserbad getaucht, verdampftes Lösungsmittel wurde ständig wieder nachgefüllt. Nach Beendigung der Ozonolyse ließ man Stickstoff durch den Ansatz blasen und versetzte dann mit 35 ml Dimethylsulfid. Nach halbstündigem Rühren bei Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer gerade soweit abgezogen, daß der Rückstand noch nicht auskristallisierte. Die Reinigung dieses hellgelben, öligen Rückstandes erfolgte über eine Säulenchromatographie mit 200 g Kieselgel, eluiert wurde mit einem Lösungsmittelgemisch Toluol / Essigsäureethylester (2 : 1). Nach Entnahme von 24 Fraktionen zu je 100 ml konnten aus den Fraktionen 5 mit 20 insgesamt 5,826 g (78 %) einer farblosen, halbkristallinen Masse erhalten werden, die auf Grund ihrer Uneinheitlichkeit nicht näher charakterisiert werden konnte.

DC: $R_F = 0,22$; Laufmittel: Toluol / Essigsäureethylester
(1 : 1)

Anfärbung mit Iod; UV-aktiv

14.3. [4-(But-3-enyl-)azetidin-2-on-1-yl-]hydroxyessig-
säureparanitrobenzylester (26b)

Eine Lösung von 263 mg (2,10 mmol) 25 in 3,6 ml Toluol und 1,5 g (6,20 mmol) 38 in 1,5 ml Dioxan wurden zusammengegeben und mit 5 g Molekularsieb bei 40°C neunzehn Stunden stehengelassen. Nach Aufnehmen in 50 ml Toluol und Abfiltrieren vom Molekularsieb mußte die Lösung zuerst mit insgesamt 60 ml 0,1 n Salzsäure, dann mit insgesamt 40 ml gesättigter Natriumchloridlösung extrahiert werden. Das nach Trocknen mit Magnesiumsulfat und Abziehen des Lösungsmittels erhaltene Rohprodukt wurde auf einer Säule mit 26 g Kieselgel mit einem Lösungsmittelgemisch Chloroform / Essigsäureethylester (4 : 1) chromatographiert. 23 Fraktionen à 20 ml wurden entnommen, davon enthielten die Fraktionen 12 mit 21 insgesamt 554 mg (79 %) Produkt, einen halbfesten, blaßgelben Kristallbrei.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,01 - 2,25 (m, 4H, 1"-H und 2"-H); 2,55 (dd, J = 15 und 3 Hz, 1H, 3'-H); 3,01 (dd, J = 15 und 5 Hz, 1H, 3'-H); 3,46 - 4,01 (m, 1H, 4'-H); 4,46 - 5,12 (m, 3H, 4"-H und 2-H); 5,20 - 6,00 (m, 2H, 3"-H und OH); 5,26 und 5,29 (2s, 2H, CH_2 -Aryl); 7,47 (d, J = 8,5 Hz, 2H, Aryl-H); 8,12 (d, J = 8,5 Hz, 2H, Aryl-H).

IR (3 %ige Lösung in CH_2Cl_2): 3470 w (OH), 2900 w (CH),
1750 s (C=O), 1605 w, 1525 s (NO_2), 1345 s (NO_2), 1210
m, 1085 m, 918 m, 852 m.

DC: $R_F = 0,23$; Laufmittel: Chloroform / Essigsäureethylester
(4 : 1)

$R_F = 0,50$; Laufmittel: Essigsäureethylester

Anfärbung mit Iod; UV-aktiv

Elementaranalyse: $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_6$ (334,36)

Ber.: C 57,47 H 5,44 N 8,38

Gef.: C 56,88 H 5,12 N 8,42

14.4. [4-(But-3-enyl)-azetidin-2-on-1-yl]-chloroessig-
säureparanitrobenzylester (27b)

Bei -20°C wurde unter starkem Rühren eine Lösung von
1,58 g (4,72 mmol) 26b in 80 ml über Aluminiumoxid fil-
triertem THF zuerst mit 0,40 ml (652 mg; 5,48 mmol)
Thionylchlorid, dann mit 0,80 ml (581 mg; 5,74 mmol)
Triethylamin versetzt und zwei Stunden bei -15°C gerührt.
Aufnehmen des Ansatzes in 80 ml Methylenchlorid, drei-
maliges Ausschütteln mit insgesamt 100 ml 0,1 n Salz-

säure und mit insgesamt 100 ml gesättigter Kochsalzlösung, Trocknen mit Magnesiumsulfat und Einengen am Rotationsverdampfer lieferten 1,62 g (97 %) gelbes, öliges Rohprodukt, das ohne weitere Reinigung umgesetzt werden konnte.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,30 - 2,40 (m, 4H, 1"-H und 2"-H); 2,59 (d-breit, J = 15 Hz, 1H, 3'-H); 2,94 und 3,10 (2dd, J = 15 und 6 Hz, und J = 15 und 5 Hz, 1H, 3'-H); 3,60 - 4,30 (m, 1H, 4'-H); 4,59 - 5,14 (m, 2H, 4"-H); 5,21 - 6,07 (m, 1H, 3"-H); 5,30 und 5,34 (2s, 2H, CH_2 -Aryl); 7,49 (d, J = 8,5 Hz, 2H, Aryl-H); 8,09 und 8,11 (2d, J = 8,5 Hz, 2H, Aryl-H).

IR (3 %ige Lösung in CH_2Cl_2): 2900 w (CH), 1760 s (Lactam-C=O), 1745 s (Ester-C=O), 1615 m, 1530 s (NO_2), 1350 s (NO_2), 1218 s, 1110 m, 998 m, 922 m, 853 m.

DC: R_F = 0,43; Laufmittel: Chloroform / Essigsäureethylester
(4 : 1)

Anfärbung mit Iod; UV-aktiv

14.5. [4-(But-3-enyl-)azetidin-2-on-1-yl-] triphenyl-
phosphoranylidenessigsäureparanitrobenzylester (28b)

Eine Lösung von 1,40 g (3,97 mmol) 27b und 3,15 g (12,01 mmol) Triphenylphosphin in 9 ml frisch über Aluminiumoxid filtriertem THF wurde zwei Tage bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 100 ml Methylenchlorid, dreimaligem Ausschütteln mit je 90 ml 10 %iger Natriumcarbonatlösung und 100 ml Kochsalzlösung, Trocknen mit Magnesiumsulfat und Abziehen des Lösungsmittels konnte ein hellbraunes, festes Rohprodukt erhalten werden, das säulenchromatographisch gereinigt wurde. Die Säule war mit 193 g Kieselgel gefüllt, eluiert wurde bis zur 9. Fraktion mit einem Lösungsmittelgemisch Toluol / Essigsäureethylester (2 : 1), ab Fraktion 10 mit reinem Essigsäureethylester. Insgesamt wurden 28 Fraktionen à 100 ml entnommen. Davon lieferten die Fraktionen 7 mit 14 zusammen 1,18 g (51 %) farbloses, schaumiges Produkt, das aus Isopropanol umkristallisiert werden konnte.

IR (3 %ige Lösung in CH_2Cl_2): 2910 w (CH), 1748 s (C=O), 1615 s, 1520 s (NO_2), 1350 s (NO_2), 1222 m, 1190 m, 1110 s, 1080 s, 1000 m, 920 m, 850 m.

Zersetzung ab 145°C

DC: $R_F = 0,43$; Laufmittel: Chloroform / Essigsäureethylester
(4 : 1)

Anfärbung mit Iod; UV-aktiv

Elementaranalyse: $C_{34}H_{31}N_2O_5P$ (578,64)

Ber.: C 70,58 H 5,40 N 4,84

Gef.: C 70,41 H 5,36 N 4,69

14.6. 8-Oxo-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carbonsäure-
paranitrobenzylester (23b)

In eine Lösung von 920 mg (1,59 mmol) 28b und 0,75 ml Trifluoressigsäure in 50 ml frisch über Aluminiumoxid filtriertem Methylenchlorid wurde bei -20°C durch ein Glasrohr solange Ozon eingeleitet, bis sich die Lösung bläulich verfärbte. Nach Erwärmung auf 0°C gab man 1,5 ml Dimethylsulfid zu und rührte solange, bis sich mit Kaliumiodid / Stärke-Papier keine Blaufärbung mehr zeigte. Nach Zugabe von 100 ml eiskaltem Methylenchlorid wurde erst mit insgesamt 100 ml 10 %iger Kaliumhydrogencarbonatlösung, dann mit insgesamt 100 ml gesättigter

Kochsalzlösung ausgeschüttelt, mit Magnesiumsulfat getrocknet und über Nacht bei Raumtemperatur in Lösung stehengelassen, damit die Wittig-Ringschlußreaktion vollständig ablaufen konnte. Abziehen vom Lösungsmittel lieferte einen Kristallbrei, der auf eine Säule mit 50 g Kieselgel aufgetragen wurde. Nach Eluieren von 25 Fraktionen à 50 ml mit einem Lösungsmittelgemisch Toluol / Essigsäureethylester (1 : 1) konnten aus den Fraktionen 4 mit 7 insgesamt 263 mg (55 %) farbloses, kristallines Produkt erhalten werden, das zusätzlich aus Isopropanol umkristallisiert werden konnte.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,06 - 1,80 (m, 2H, 5-H); 1,95 - 2,65 (m, 2H, 4-H); 2,65 (dd, J = 16 und 1,5 Hz, 1H, 7-H); 3,31 (dd, J = 16 und 5 Hz, 1H, 7-H); 3,31 - 3,70 (m, 1H, 6-H); 5,10 - 5,29 - 5,32 - 5,49 (ABq, 2H, $\text{CH}_2\text{-Aryl}$); 6,09 - 6,50 (m, 1H, 3-H); 7,56 (d, J = 8,5 Hz, 2H, Aryl-H); 8,14 (d, J = 8,5 Hz, 2H, Aryl-H).

IR (3 %ige Lösung in CH_2Cl_2): 2910 w (CH), 1770 s (Lactam-C=O), 1735 s (Ester-C=O), 1635 m, 1608 m, 1530 s (NO_2), 1395 m, 1352 s (NO_2), 1223 s, 1120 m, 1110 m, 1048 m, 1030 m, 852 m.

Zersetzung bei 132 - 134°C

DC: $R_F = 0,33$; Laufmittel: Toluol / Essigsäureethylester
(1 : 1)

Anfärbung mit Iod; UV-aktiv

Elementaranalyse: $C_{15}H_{14}N_2O_5$ (302,31)

Ber.: C 59,61 H 4,67 N 9,27

Gef.: C 59,49 H 4,67 N 9,25

14.7. 8-Oxo-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carbonsäure-
Natriumsalz (23c)

200 mg Lindlar-Katalysator und 14 mg (0,17 mmol) Natriumhydrogencarbonat wurden bei 0°C in einem Gemisch aus 2 ml Essigsäureethylester und 2 ml Wasser vorhydriert, dann wurde eine Lösung von 51 mg (0,17 mmol) 23b in 2 ml Essigsäureethylester dazugespritzt und bei 0°C hydriert. Nach etwa fünf Stunden nahm die Lösung keinen Wasserstoff mehr auf; der Gesamtverbrauch an Wasserstoff betrug 15 ml, errechnet war ein Verbrauch von 15,1 ml. Nach Abnutschen des Katalysators, mehrmaligem Nachspülen mit wenig Wasser und Essigsäureethylester und Abtrennen der wässrigen Lösung wurde diese noch mehrmals mit Essigsäureethylester

ausgeschüttelt. Eindampfen der wässrigen Lösung am Rotationsverdampfer und im Hochvakuum bei 10^{-3} Torr lieferte 29 mg (91 %) festes, farbloses Produkt.

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O): δ = 1,31 - 2,46 (m, 4H, 4-H und 5-H); 2,65 (dd, J = 15,5 und 2 Hz, 1H, 7-H); 3,30 (dd, J = 15,5 und 5 Hz, 1H, 7-H); 3,30 - 3,80 (m, 1H, 6-H); 6,05 (dd, J = 2 Hz, 1H, 3-H).

UV (in Wasser): λ_{max} = 251 nm; ϵ = 8032

15. Synthese des 6,6-Dimethyl-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]-hept-2-en-2-carbonsäure-Natriumsalzes (4d)

15.1. [3,3-Dimethyl-4-(prop-2-enyl)-azetidin-2-on-1-yl-]hydroxyessigsäureparanitrobenzylester (16c)

In einem 100 ml Kolben wurden 0,801 g (5,75 mmol) 15b und 1,522 g (6,31 mmol) 38 in 40 ml Benzol vorgelegt und bei 120°C Ölbadtemperatur unter Rückfluß an einem Wasserabscheider, gefüllt mit Molekularsieb, über Nacht gekocht. Während sich 15b von Anfang an löste, blieb das Glyoxylat 38 bis etwa 100°C ungelöst. Nach Abziehen des Lösungs-

mittels am Rotationsverdampfer wurde der Rückstand auf eine Säule mit 90 g Kieselgel aufgetragen und mit einem Lösungsmittelgemisch Toluol / Essigsäureethylester (2 : 1) chromatographiert. Von den 36 entnommenen Fraktionen à 25 ml enthielten die Fraktionen 14 mit 23 insgesamt 1,710 g (85 %) blaßgelbes, öliges Produkt.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,19 (s, 3H, 3'-CH₃); 1,26 (s, 3H, 3'-CH₃); 2,07 - 2,55 (m, 2H, 1"-H); 3,40 und 3,56 (2dd, J = 7 und 7 Hz, und J = 9 und 7 Hz, 1H, 4'-H); 4,12 - 4,65 (m, 1H, OH); 4,81 - 5,19 (m, 2H, 3"-H); 5,26 (2s-breit, 3H, 2-H und CH₂-Aryl); 5,26 - 5,97 (m, 1H, 2"-H); 7,45 (d, J = 9 Hz, 2H, Aryl-H); 8,11 (d, J = 9 Hz, 2H, Aryl-H).

IR (3 %ige Lösung in CH_2Cl_2): 3480 m (OH), 2910 m (CH), 1765 s (Lactam-C=O), 1745 s (Ester-C=O), 1605 m, 1535 s (NO_2), 1345 s (NO_2), 1215 m, 1085 m (C-OH), 997 m, 910 m, 851 m.

DC: R_F = 0,44; Laufmittel: Toluol / Essigsäureethylester (3 : 1)

Anfärbung mit Iod; UV-aktiv

Elementaranalyse: $C_{17}H_{20}N_2O_6$ (348,39)

Ber.: C 58,60 H 5,80 N 8,04

Gef.: C 58,41 H 5,90 N 7,93

15.2. [3,3-Dimethyl-4-(prop-2-enyl-)azetidin-2-on-1-yl-]
chloressigsäureparanitrobenzylester (17c)

Eine Lösung von 1,273 g (3,65 mmol) 16c in 20 ml frisch über Aluminiumoxid filtriertem THF wurde zuerst mit 0,53 ml (864 mg; 7,27 mmol) Thionylchlorid, danach mit 1,01 ml (735 mg; 7,27 mmol) Triethylamin versetzt und drei Stunden bei -20°C gerührt. Nach Aufnahme des Ansatzes in 100 ml Methylenchlorid, mehrmaliger Extraktion mit insgesamt 100 ml 0,1 n Salzsäure und mit insgesamt 100 ml gesättigter Kochsalzlösung, Trocknen mit Magnesiumsulfat und Abziehen des Lösungsmittels konnten 1,241 g (92 %) blaß-gelbes, öliges Produkt erhalten werden, das ohne weitere Reinigung umgesetzt werden konnte.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,22 (s, 3H, 3'- CH_3); 1,29 (s, 3H, 3'- CH_3); 1,97 - 3,00 (m, 2H, 1''-H); 3,69 und 3,82 (2dd, J = 9 und 5 Hz, und J = 9 und 5,5 Hz, 1H, 4'-H); 4,84 - 5,22 (m, 2H, 3''-H); 5,25 und 5,27 (2s, 2H, CH_2 -Aryl);

5,40 - 6,02 (m, 1H, 2"-H); 6,12 und 6,15 (2s, 1H, 2-H);
7,49 (d, J = 8,5 Hz, 2H, Aryl-H); 8,14 (d, J = 8,5 Hz,
2H, Aryl-H).

IR (3 %ige Lösung in CH₂Cl₂): 2920 m (CH), 1760 s (Lac-
tam-C=O), 1750 s (Ester-C=O), 1605 m, 1525 s (NO₂), 1390
m, 1345 s (NO₂), 1320 m, 1220 m, 1165 s (C-O), 1110 m,
995 m, 909 m, 853 m, 698 m (breit) (C-Cl).

DC: R_F = 0,65; Laufmittel: Toluol / Essigsäureethylester
(3 : 1)

Anfärbung mit Iod; UV-aktiv

15.3. [3,3-Dimethyl-4-(prop-2-enyl-)azetidin-2-on-1-yl-]
triphenylphosphoranylidenessigsäureparanitrobenzyl-
ester (29c)

1,241 g (3,38 mmol) 17c wurden in 3 ml frisch über Alu-
miniumoxid filtriertem THF gelöst und bei Raumtemperatur
mit 2,662 g (10,15 mmol) Triphenylphosphin versetzt. Nach
zweitägigem Rühren bei Raumtemperatur versetzte man die
Lösung mit 100 ml Methylenchlorid, schüttelte mehrmals
mit insgesamt 100 ml 10 %iger Natriumcarbonatlösung und

mit insgesamt 100 ml gesättigter Kochsalzlösung aus, trocknete mit Magnesiumsulfat, zog das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer ab und trug den Rückstand auf eine Säule mit 150 g Kieselgel auf. Laufmittel war ein Gemisch Toluol / Essigsäureethylester (3 : 1). Da nach der Entnahme von 33 Fraktionen à 50 ml noch immer kein Produkt im Dünnschichtchromatogramm zu erkennen war, wurden weitere 29 Fraktionen mit reinem Essigsäureethylester eluiert. Aus den Fraktionen 41 mit 48 konnten schließlich 1,187 g (59 %) blaßgelbes, schaumiges Produkt isoliert werden.

IR (3 %ige Lösung in CH_2Cl_2): 2900 m (CH), 1745 s (C=O), 1620 s (C=C), 1520 s (NO_2), 1400 m, 1348 s (NO_2), 1220 m, 1108 m, 1080 s, 1000 m, 920 m, 850 m.

DC: $R_F = 0,36$; Laufmittel: Essigsäureethylester
Anfärbung mit Iod; UV-aktiv

Elementaranalyse: $\text{C}_{35}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_5\text{P}$ (592,67)

Ber.: C 70,92 H 5,62 N 4,73

Gef.: C 70,97 H 5,89 N 4,93

15.4. 6,6-Dimethyl-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carbonsäureparanitrobenzylester (4c)

Durch eine Lösung von 121 mg (0,2 mmol) 29c in 10 ml frisch über Aluminiumoxid filtriertem Methylenchlorid, auf -40°C gekühlt und mit 0,1 ml Trifluoressigsäure versetzt, wurde so lange Ozon durchgeleitet, bis sie sich bläulich verfärbte. Nach Zugabe von 1 ml Dimethylsulfid blieb der Ansatz noch kurze Zeit stehen, bevor weitere 50 ml eiskaltes Methylenchlorid zugegeben wurden. Das nach Ausschütteln mit einer gesättigten Natriumhydrogencarbonatlösung und mit einer gesättigten Kochsalzlösung, Trocknen mit Magnesiumsulfat und Abziehen des Lösungsmittels erhaltene Rohprodukt wurde auf eine Säule mit 4,5 g Kieselgel aufgetragen. Laufmittel war ein Lösungsmittelgemisch Toluol / Essigsäureethylester (3 : 1). Von den 32 Fraktionen zu je 4 ml enthielten die Fraktionen 2 mit 5 zusammen 46 mg (71 %) farbloses, kristallines Produkt.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,26 (s, 3H, 6- CH_3); 1,46 (s, 3H, 6- CH_3); 2,70 - 2,94 (m, 2H, 4-H); 4,06 (dd, J = 10 und 8 Hz, 1H, 5-H); 5,10 - 5,27 - 5,35 - 5,51 (ABq, 2H, CH_2 -Aryl); 6,49 (dd, J = 2,5 und 2,5 Hz, 1H, 3-H);

7,55 (d, J = 8,5 Hz, 2H, Aryl-H); 8,14 (d, J = 8,5 Hz, 2H, Aryl-H).

IR (3 %ige Lösung in CH_2Cl_2): 2900 m (CH), 1785 s (Lac-tam-C=O), 1735 s (Ester-C=O), 1605 m (C=C), 1530 s (NO_2), 1378 m, 1348 s (NO_2), 1320 s, 1220 s, 1180 s, 1155 s (C-O), 1105 m, 998 m, 952 m, 908 m, 863 m, 850 m.

Schmelzpunkt: 104 - 105°C

DC: R_F = 0,56; Laufmittel: Toluol / Essigsäureethylester
(3 : 1)

Anfärbung mit Iod; UV-aktiv

Elementaranalyse: $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5$ (316,34)

Ber.: C 60,74 H 5,11 N 8,86

Gef.: C 60,99 H 5,06 N 8,95

15.5. 6,6-Dimethyl-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carbonsäure-Natriumsalz (4d)

37 mg (0,44 mmol) Natriumhydrogencarbonat und 500 mg Lindlar-Katalysator wurden bei Raumtemperatur in 5 ml

Essigsäureethylester und 5 ml Wasser vorhydriert. Nach Zuspritzen einer Lösung von 139 mg (0,43 mmol) 4c in 2 ml Essigsäureethylester und Hydrierung über Nacht bei Raumtemperatur waren 37,8 ml Wasserstoff verbraucht worden (berechneter Verbrauch: 38,2 ml). Der Katalysator wurde abgenutzt, die wässrige Phase abgetrennt und mehrmals mit Essigsäureethylester nachgewaschen. Nachdem der größte Teil des Wassers am Rotationsverdampfer abgezogen und mehrere Stunden im Hochvakuum bei 10^{-3} Torr getrocknet worden war, konnten 78 mg (100 %) farbloser Festkörper erhalten werden.

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O): δ = 1,20 (s, 3H, 6- CH_3); 1,40 (s, 3H, 6- CH_3); 2,61 - 2,84 (m, 2H, 4-H); 4,04 (dd, J = 10 und 9 Hz, 1H, 5-H); 6,16 (dd, J = 2,5 und 2,5 Hz, 1H, 3-H).

UV (in Wasser): λ_{max} = 263 nm; ϵ = 3039

16. Weg zur Darstellung des 7,7-Dimethyl-8-oxo-1,3-diazabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carbonsäure-Natriumsalzes (8d)

16.1. [3,3-Dimethyl-4-(prop-2-enyl-)azetidin-2-on-1-yl-]azidoessigsäureparanitrobenzylester (18c)

Eine Lösung von 262 mg (0,71 mmol) 17c in 2 ml Toluol wurde bei -50°C portionsweise mit 275 mg (1,43 mmol) Benzyltrimethylammoniumazid versetzt und über Nacht im Gefrierfach stehengelassen. Der nach Aufnehmen in 25 ml Toluol, mehrmaligem Ausschütteln mit insgesamt 100 ml 0,1 n Salzsäure und mit insgesamt 100 ml gesättigter Kochsalzlösung, Trocknen mit Magnesiumsulfat und Abziehen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erhaltene ölige Rückstand wurde sofort auf eine Säule mit 10 g Kieselgel aufgetragen und mit einem Lösungsmittelgemisch Toluol / Essigsäureethylester (2 : 1) chromatographiert. Von den 32 Fraktionen à 5 ml enthielten die Fraktionen 4 mit 7 insgesamt 208 mg (78 %) farbloses, öliges Produkt, das sich bereits nach kurzem Aufbewahren im Kühlschrank zu zersetzen begann.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,20 (s, 3H, 3'- CH_3); 1,26 (s, 3H, 3'- CH_3); 2,00 - 2,60 (m, 2H, 1"-H); 3,56 (dd, J = 7 und

6 Hz, 1H, 4'-H); 4,81 - 5,22 (m, 2H, 3''-H); 5,22 und 5,52 (2s, 1H, 2-H); 5,27 (s, 2H, CH₂-Aryl); 5,37 - 6,02 m, 1H, 2''-H); 7,46 (d, J = 8,5 Hz, 2H, Aryl-H); 8,15 (d, J = 8,5 Hz, 2H, Aryl-H).

IR (3 %ige Lösung in CH₂Cl₂): 2900 m (CH), 2110 s (N₃), 1765 s (Lactam-C=O), 1745 s (Ester-C=O), 1615 m, 1535 s (NO₂), 1385 m, 1350 s (NO₂), 1323 m, 1222 m, 1185 m (C-O), 997 m, 928 m, 853 m, 805 m.

DC: R_F = 0,28; Laufmittel: Toluol / Essigsäureethylester
(2 : 1)

Anfärbung mit Iod; UV-aktiv

Elementaranalyse: C₁₇H₁₉N₅O₅ (373,41)

Ber.: C 54,68 H 5,14 N 18,76

Gef.: C 53,94 H 4,88 N -

16.2. [3,3-Dimethyl-4-(prop-2-enyl-)azetidin-2-on-1-yl-]
triphenylphosphiniminoessigsäureparanitrobenzyl-
ester (19c)

Eine Lösung von 697 mg (1,87 mmol) 18c und 490 mg (1,87 mmol) Triphenylphosphin in 4 ml frisch über Aluminium-

oxid filtriertem Methylenchlorid wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Bereits bei der Zugabe des Triphenylphosphins bei -40°C setzte eine starke Gasentwicklung ein, die Lösung färbte sich intensiv gelbgrün. Nach weitgehendem Abziehen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wurde der Rückstand auf eine Säule mit 180 g Kieselgel aufgetragen und mit einem Lösungsmittelgemisch Toluol / Essigsäureethylester (1 : 1) chromatographiert. Von den 32 Fraktionen à 10 ml enthielten die Fraktionen 10 mit 20 insgesamt 431 mg (40 %) blaßgelben Schaum, der größtenteils aus dem erwünschten Produkt bestand.

IR (3 %ige Lösung in CH_2Cl_2): 2910 m (CH), 1745 s (C=O), 1635 m, 1605 s, 1520 s (NO_2), 1345 s (NO_2), 1220 m, 1177 m (C-O), 1110 s, 1078 m, 1000 m, 920 m, 852 m.

DC: $R_F = 0,15$; Laufmittel: Toluol / Essigsäureethylester
(1 : 1)

Anfärbung mit Iod; UV-aktiv

Elementaranalyse: $\text{C}_{35}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_5\text{P}$ (607,69)

Ber.: C 69,17 H 5,65 N 6,92

Gef.: C 70,32 H 5,90 N -

Aus den weiteren Umsetzungen mit 19c analog den Reaktionen in Punkt 9 bzw. Punkt 13 konnten keine definierbaren Produkte erhalten werden. Dieser Syntheseweg wurde an dieser Stelle abgebrochen!

17. Wege zur Darstellung des 8-Oxo-1,3-diazabicyclo[4.2.0]-oct-2-en-2-carbonsäure-Natriumsalzes (8f)

17.1. mit 4-Ethenylazetidin-2-on (47) als Ausgangsmaterial

17.1.1. 4-Ethenylazetidin-2-on (47)

In einem 250 ml Dreihalskolben, versehen mit einem Einleitungsrohr, Tropftrichter und Blasenähler, und gefüllt mit 30 ml über Molekularsieb getrocknetem Acetonitril, wurden bei -50°C etwa 40 ml (26 g; 0,48 mol) 1,3-Butadien 46 einkondensiert, dann langsam 13,05 ml (21,22 g; 0,15 mol) Chlorsulfonylisocyanat 14 zugetropft. Nach Austausch des Aceton / Trockeneis-Bades gegen ein Eis / Salz-Kühlbad, siebeneinhalbständiges Rühren des Ansatzes bei -8°C und zwanzigständiger Aufbewahrung im Gefrierschrank erfolgte die Aufarbeitung der Lösung. Sie wurde erneut auf -50°C gekühlt, dann unter starkem Rühren auf 60 g Eis ge-

kippt. Bei der anschließenden raschen Neutralisation mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung durfte die Temperatur der Lösung nie 0°C überschreiten. Versetzen mit 400 ml Diethylether, Abtrennung der organischen von der wässrigen Phase, mehrmalige Extraktion der wässrigen Lösung mit insgesamt 400 ml Diethylether, Waschen der vereinigten organischen Lösungen mit gesättigter Kochsalzlösung, Trocknen mit Magnesiumsulfat und zuletzt Abziehen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer lieferte 7,986 g gelbes, öliges Rohprodukt. Zur Reinigung wurde dieses Öl auf eine Säule mit 200 g Kieselgel aufgetragen und mit einem Lösungsmittelgemisch Toluol / Essigsäureethylester (1 : 1) chromatographiert. Aus 32 Fraktionen zu je 100 ml konnten aus den Fraktionen 6 mit 20 zusammen 6,526 g (45 %) blaßgelbes, öliges Produkt erhalten werden.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 2,57 (ddd, J = 14,5 und 2,4 und 1,25 Hz, 1H, 3-H); 3,12 (ddd, J = 14,5 und 5 und 2 Hz, 1H, 3-H); 3,92 - 4,20 (m, 1H, 4-H); 4,94 - 5,44 (m, 2H, 2'-H); 5,59 - 6,11 (m, 1H, 1'-H); 7,17 (s-breit, 1H, NH).

IR (3 %ige Lösung in CH_2Cl_2): 3400 s (NH), 3200 m, 2900 m (CH), 1755 s (C=O), 1438 w, 1410 m, 1348 s, 1320 m,

1180 s, 1170 s, 1027 m, 993 s, 974 m, 932 s.

DC: $R_F = 0,39$; Laufmittel: Essigsäureethylester

Anfärbung mit Iod

Elementaranalyse: C_5H_7NO (97,13)

Ber.: C 61,82 H 7,28 N 14,42

Gef.: C 62,17 H 7,28 N 14,26

17.1.2. 4-Oxiranylazetidin-2-on (51)

Eine Lösung von 525 mg (5,40 mmol) 47 in 10 ml frisch über Aluminiumoxid filtriertem Methylenchlorid wurde bei 0°C mit 1,426 g 85 %iger meta-Chlorperbenzoesäure 50 (7,02 mmol) versetzt und bei Raumtemperatur zwei Tage gerührt. Nach Einengen der Lösung auf etwa die Hälfte trug man den Rückstand direkt auf eine Säule mit 80 g Kieselgel auf. Aus den 32 mit Essigsäureethylester eluierten Fraktionen à 30 ml konnten mit den Fraktionen 14 mit 28 insgesamt 485 mg (79 %) blaßgelbes, öliges Produkt erhalten werden.

1H -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 2,54 - 3,24$ (m, 6H, 3-H und 1'-H und 2'-H); 3,39 - 3,84 (m, 1H, 4-H); 7,09 (s-breit, 1H, NH).

IR (3 %ige Lösung in CH_2Cl_2): 3380 m (NH), 2910 m (CH), 1765 s (C=O), 1350 m, 1290 - 1245 m (Oxiranyl), 1180 m, 1165 m, 1105 w, 1048 w, 1015 w, 978 w, 912 s, 897 s, 882 s, 823 m.

DC: $R_F = 0,21$; Laufmittel: Essigsäureethylester
Anfärbung mit Iod

Elementaranalyse: $\text{C}_5\text{H}_7\text{NO}_2$ (113,13)

Ber.: C 53,08 H 6,25 N 12,38

Gef.: C 52,61 H 6,43 N 12,32

17.1.3. 4-(1-Hydroxyethyl-)azetidin-2-on (52)

90 mg Hydrierungskatalysator (10 % Palladium auf Aktivkohle) wurden bei Raumtemperatur im 5 ml Methanol vorhydriert, bevor eine Lösung von 550 mg (4,86 mmol) 51 in 10 ml Methanol zugespritzt und bei Raumtemperatur sieben Stunden hydriert wurde. Der Wasserstoffverbrauch betrug 106 ml (berechnet: 108,9 ml). Nach Abnutschen des Katalysators und Abziehen des Lösungsmittels konnten 543 mg (97 %) blaßgelbes, öliges Produkt isoliert werden.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,12 und 1,21 (2s, 3H, 2'-H); 2,41 - 3,10 (m, 2H, 3-H); 3,27 - 4,06 (m, 2H, 4-H und 1'-H); 4,20 und 4,32 (2d, J = 4 Hz, und J = 5 Hz, 1H, OH); 7,05 und 7,29 (2s-breit, 1H, NH).

IR (3 %ige Lösung in CH_2Cl_2): 3380 m (NH), 2900 m (CH), 1755 s (C=O), 1365 m, 1185 m (C-O), 1145 w, 1105 m, 1070 m, 1020 m, 985 w, 910 m, 888 m.

DC: R_F = 0,08; Laufmittel: Essigsäureethylester
Anfärbung mit Iod

Elementaranalyse: $\text{C}_5\text{H}_9\text{NO}_2$ (115,15)

Ber.: C 52,15 H 7,89 N 12,17

Gef.: C 51,06 H 7,87 N 12,17

17.2. mit Acetoxybutadien (54) als Ausgangsmaterial

17.2.1. Acetoxybutadien (54)

69,93 ml (60 g; 0,86 mol) frisch destillierter Crotonaldehyd 53, 101,85 ml (110 g; 1,08 mol) Essigsäureanhydrid und 50 g (1,08 mol) wasserfreies Natriumacetat wurden

den bei 140°C Ölbadtemperatur fünf Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach einstündigem Rühren mit 10 %iger Natriumcarbonatlösung zur Beseitigung der Nebenprodukte, Abtrennung der organischen Phase und Destillation bei 50°C / 30 Torr konnten 57,4 g (59 %) farbloses, flüssiges 54 erhalten werden.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2,11 (s, 3H, CH₃); 4,90 - 7,50 (m, 4H, olef. H).

17.2.2. 4-(2-Acetoxyethenyl)-azetidin-2-on (55)

In eine Lösung von 20 ml (18,9 g; 168 mmol) 54 in 20 ml über Aluminiumoxid filtriertem Methylenchlorid tropfte bei -30°C über dreißig Minuten eine Lösung von 4,35 ml (7,073 g; 49,98 mmol) Chlorsulfonylisocyanat 14 in 40 ml Methylenchlorid. Die Lösung wurde weitere dreißig Minuten bei -20°C gerührt, dann auf -60°C gekühlt und langsam in eine Lösung aus 12 g Natriumhydrogencarbonat, 4 g Natriumsulfit und 30 g Eiswasser getropft, wobei streng darauf zu achten war, daß die Temperatur nie 0°C überstieg. Nach fünfzehnminütigem Rühren bei 0°C und Prüfung der organischen Phase auf ihre Neutralität hin wur-

den 300 ml eiskalter Essigsäureethylester zugegeben, mit 100 ml eiskalter gesättigter Köchsalzlösung extrahiert, mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen. Zurück blieb ein gelbes Öl, das nach Reinigung über eine Säule mit 200 g Kieselgel und Toluol / Essigsäureethylester als Laufmittel (1 : 2) und Entnahme von 28 Fraktionen à 150 ml aus den Fraktionen 8 mit 18 insgesamt 1,847 g (24 %) blaßgelbes, öliges Produkt, ein Gemisch aus cis- und trans-55, ergab.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3); cis-55: δ = 2,10 (s, 3H, CH_3); 2,68 (d-breit, J = 15 Hz, 1H, 3-H); 3,21 (ddd, J = 15 und 5,5 und 2,5 Hz, 1H, 3-H); 4,54 (ddd, J = 8 und 5,5 und 2,5 Hz, 1H, 4-H); 4,95 (dd, J = 8 und 6 Hz, 1H, 1'-H); 6,39 (s-breit, 1H, NH); 7,06 (d, J = 6 Hz, 1H, 2'-H).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3); trans-55: δ = 2,10 (s, 3H, CH_3); 2,68 (d-breit, J = 15 Hz, 1H, 3-H); 3,21 (ddd, J = 15 und 5,5 und 2,5 Hz, 1H, 3-H); 4,11 (ddd, J = 8 und 5,5 und 2,5 Hz, 1H, 4-H); 5,44 (dd, J = 12,5 und 8 Hz, 1H, 1'-H); 6,39 (s-breit, 1H, NH); 7,24 (d, J = 12,5 Hz, 1H, 2'-H).

IR (3 %ige Lösung in CH_2Cl_2): 3380 m (NH), 2900 m (CH), 1760 s (Lactam-C=O), 1670 s (Ester-C=O), 1372 s, 1352 m,

1220 s, 1185 s (C-O), 1150 m, 1120 s, 1072 m, 1045 m,
1010 m, 940 s, 913 m, 820 w.

DC: $R_F = 0,13$; Laufmittel: Toluol / Essigsäureethylester
(1 : 1)

Anfärbung mit Iod

Elementaranalyse: $C_7H_9NO_3$ (155,17)

Ber.: C 54,18 H 5,86 N 9,03

Gef.: C 54,12 H 5,84 N 9,00

17.2.3. 4-(2-Acetoxyethyl-)azetidin-2-on (43d)

Eine Lösung von 325 mg (2,09 mmol) 55 in 20 ml Essigsäureethylester wurde mit 50 mg Hydrierungskatalysator (10 % Palladium auf Aktivkohle) versetzt und bei Raumtemperatur fünf Stunden hydriert. Das nach Abfiltrieren des Katalysators und nach Abziehen des Lösungsmittels erhaltene Rohprodukt wurde auf eine Säule mit 100 g Kieselgel aufgetragen und mit einem Lösungsmittelgemisch Toluol / Essigsäureethylester (1 : 1) chromatographiert. Von den 26 entnommenen Fraktionen à 50 ml lieferten die Fraktionen 7 mit 25 insgesamt 301 mg (91 %) farbloses, öliges Produkt.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1,76 - 2,14$ (m, 2H, 1'-H); 2,01 (s, 3H, CH_3); 2,56 (d-breit, $J = 15$ Hz, 1H, 3-H); 3,05 (ddd, $J = 15$ und 5 und 2 Hz, 1H, 3-H); 3,49 - 3,82 (m, 1H, 4-H); 4,10 (ddd, $J = 6$ und 6 und 2 Hz, 2H, 2'-H); 6,67 (s-breit, 1H, NH).

IR (3 %ige Lösung in CH_2Cl_2): 3380 m (NH), 2920 m (CH), 1765 s (Lactam-C=O), 1745 s (Ester-C=O), 1610 w, 1365 s, 1323 m, 1230 s, 1180 m (C-O), 1045 s, 950 w, 822 w.

DC: $R_F = 0,05$; Laufmittel: Toluol / Essigsäureethylester
(1 : 1)

Anfärbung mit Iod

Elementaranalyse: $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{NO}_3$ (157,19)

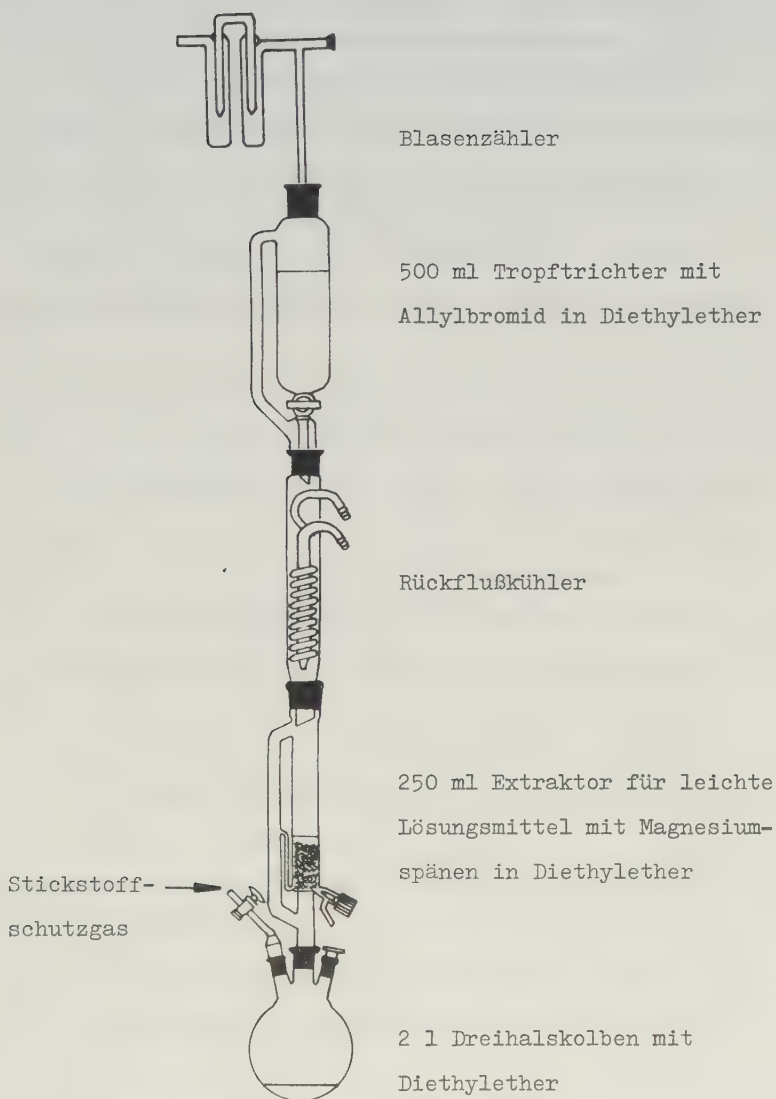
Ber.: C 53,48 H 7,07 N 8,91

Gef.: C 52,72 H 7,25 N 8,67

17.3. mit 4-Brom-1-buten (56) als Ausgangsmaterial

17.3.1. 3-Buten-1-ol (58)

Folgende Apparatur wurde zur Darstellung des Allyl-Grignard-Reagens benutzt:



Durch den Tropftrichter tropfte über einen Zeitraum von dreimal acht Stunden eine Lösung von insgesamt 350 ml (489,3 g; 4,04 mol) Allylbromid 44 in 700 ml absolutem Diethylether in den Extraktor, der mit 140 g (5,76 mol) Magnesiumspänen in Diethylether gefüllt war. Gestartet wurde die Reaktion durch Zugabe einiger Körnchen Iod, was dann leicht am beginnenden Sieden des Ethers zu erkennen war. Durch Kochen der im Dreihalskolben vorgelegten 500 ml absoluten Ethers wurde die im Extraktor gebildete Grignard-Verbindung 57 ständig ausgespült und konnte so nicht mit weiter zugetropftem 44 zum unerwünschten Nebenprodukt 1,5-Hexadien 24 abreagieren. Zuletzt konnte eine trübe, schwarzbraune etherische Lösung von Allyl-Grignard-Reagens 57 erhalten werden, in die nach Entfernung der restlichen Apparaturen bei -40°C unter starkem mechanischem Rühren Formaldehyd eingeleitet wurde, der durch Erhitzen von 126,13 g (4,2 mol) Paraformaldehyd auf 170°C Ölbadtemperatur entstand und mit gasförmigem Stickstoff in den Ansatz übergeleitet wurde. Dabei erstarrte die Lösung allmählich zu einem schmutzigfarbenen Brei, der dann vorsichtig auf 1,5 l Eiswasser gekippt wurde, was ein heftiges Aufschäumen zur Folge hatte. Nach Einstellen eines pH-Wertes von 8 bis 9 mit verdünnter Schwefelsäure, Abfiltrieren vom

festen Rückstand und Abtrennung der farblosen wässrigen Phase wurde die trübgelbe etherische Lösung mit Magnesiumsulfat getrocknet. Eine Wasserdampfdestillation der wässrigen Lösung lieferte etwa einen Liter farbloses Destillat, wovon wieder die organische Phase abgetrennt, die wässrige Phase mit Kaliumcarbonat gesättigt und mehrmals mit Diethylether extrahiert wurde. Die vereinigten organischen Lösungen wurden schließlich bei Normaldruck über eine Kolonne destilliert. Die Fraktionen mit einem Siedebereich von 105 bis 112°C lieferten 162,65 g (56 %, bezogen auf eingesetztes Allylbromid 44) farbloses, flüssiges Produkt.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 2,28 (dt, J = 7 und 6,5 Hz, 2H, 3-H); 2,94 (s, 1H, OH); 3,61 (t, J = 7 Hz, 2H, 4-H); 4,89 - 5,22 (m, 2H, 1-H); 5,50 - 6,01 (m, 1H, 2-H).

17.3.2. 4-Brom-1-buten (56)

Eine Lösung von 77,698 g (1,08 mol) 58 in 24 ml (23,47 g; 297 mmol) Pyridin tropfte über einen Zeitraum von sechs Stunden unter starkem mechanischem Rühren in 40,35 ml (116,21 g; 429 mmol) auf 0°C gekühltes Phosphortribromid.

Der Ansatz wurde anschließend bei Normaldruck destilliert, bis der halbfeste Destillationsrückstand stark zu rauchen begann. Das farblose Destillat wurde in 100 ml Diethylether aufgenommen, mit verdünnter Natronlauge und mit Wasser gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und erneut bei Normaldruck destilliert. Nach Entfernung des Ethers kam von 45 - 95°C eine Fraktion mit einem Gemisch aus Produkt und Diethylether, die Hauptfraktion von 95 - 103°C lieferte 94,54 g (65 %) reines, farblos flüssiges Produkt.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 2,57 (dt, J = 7 und 6,5 Hz, 2H, 3-H); 3,35 (t, J = 7 Hz, 2H, 4-H); 4,89 - 5,12 (m, 2H, 1-H); 5,50 - 6,01 (m, 1H, 2-H).

IR (3 %ige Lösung in CH_2Cl_2): 2890 m (CH), 1635 m, 1435 m, 1305 m, 1220 m, 1110 m, 998 m, 925 s (C=C), 912 s (C=C).

Elementaranalyse: $\text{C}_4\text{H}_7\text{Br}$ (135,01)

Ber.: C 35,58 H 5,24

Gef.: C 35,02 H 5,11

17.3.3. 4-(2-Bromethyl-)azetidin-2-on (43b)

Zu einer Lösung von 95,4 ml (126,88 g; 940 mmol) 56 in 40 ml über Molekularsieb getrocknetem Acetonitril wurden bei 0°C 27,24 ml (44,29 g; 313 mmol) Chlorsulfonylisoncyanat 14 langsam zugetropft und bei Raumtemperatur sechzehn Tage lang gerührt, wobei sich der Ansatz tiefbraun verfärbte. Nach Abkühlung auf -78°C wurde die Lösung durch einen ebenfalls auf -78°C gekühlten Tropftrichter in einen 2 l Dreihalskolben, der mit einem mechanischen Rührer und mit einem Blasenprüfer versehen war, in einen Liter eiskalte 10 %ige Kaliumhydrogencarbonatlösung so zugetropft, daß die Reaktionstemperatur nie 0°C überschritt. Nach fünfzehn Minuten gab man in vier Portionen insgesamt 4 g Natriumsulfit zu und rührte den Ansatz dann noch so lange, bis keine Gasentwicklung mehr zu beobachten war und die organische Phase konstant einen neutralen pH-Wert anzeigte. Die gesamte Lösung wurde vom entstandenen, schmutzigen Festkörper abfiltriert, die organische Phase abgetrennt, die wässrige Phase mehrmals mit Methylenchlorid ausgeschüttelt, die vereinigten organischen Lösungen mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Der flüchtige Anteil konnte in einer

Kühlfalle zur Wiedergewinnung von im Überschuß eingesetztem, nicht abreagiertem 56 aufgefangen werden. Zurück blieben 19 g zähflüssiges, braunes Öl, das auf einer Säule mit 210 g Kieselgel mit einem Lösungsmittelgemisch Toluol / Essigsäureethylester (1 : 1) chromatographiert wurde. Von den 27 entnommenen Fraktionen zu je 200 bis 250 ml lieferten die Fraktionen 8 mit 24 insgesamt 4,998 g (9 %) blaßgelbes, öliges Produkt.

Die in der Kühlfalle abgefangene Lösung wurde erneut einer Destillation bei Normaldruck unterzogen. Bei 85 bis 97°C destillierte ein Gemisch aus insgesamt 74 g Acetonitril und 56 über, das erneut für eine Cycloaddition eingesetzt werden konnte.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 2,14 (dt, J = 6,5 und 6,5 Hz, 2H, 1'-H); 2,59 (d-breit, J = 15 Hz, 1H, 3-H); 3,07 (ddd, J = 15 und 5 und 2 Hz, 1H, 3-H); 3,40 (t, J = 6,5 Hz, 2H, 2'-H); 3,59 - 3,90 (m, 1H, 4-H); 7,21 (s-breit, 1H, NH).

IR (3 %ige Lösung in CH_2Cl_2): 3350 s (NH), 2910 m (CH), 1760 s (C=O), 1372 m, 1320 m, 1180 s, 1075 m, 973 m, 902 w, 862 w, 813 w.

DC: R_F = 0,14; Laufmittel: Toluol / Essigsäureethylester (1 : 1)

Anfärbung mit Iod

Elementaranalyse: C_5H_8BrNO (178,04)

Ber.: C 33,73 H 4,54 N 7,87

Gef.: C 33,90 H 4,67 N 7,78

17.3.4. 4-(2-Azidoethyl)-azetidin-2-on (43c)

Zu einer Lösung von 1,78 g (10 mmol) 43b in 25 ml DMF wurden bei $-20^{\circ}C$ 2,62 g (13,6 mmol) Benzyltrimethylammoniumazid gegeben und 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Bei $40^{\circ}C$ Ölbadtemperatur konnte der größte Teil des DMF im Hochvakuum bei 10^{-3} Torr in eine Kühlfalle abgezogen werden. Der breiige Rückstand wurde sofort auf eine Säule mit 60 g Kieselgel aufgetragen und mit einem Lösungsmittelgemisch Toluol / Essigsäureethylester (1 : 1) chromatographiert. Von 32 Fraktionen à 40 ml lieferten die Fraktionen 7 mit 32 zusammen 1,281 g (90 %) hellgelbes, öliges Produkt.

1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 1,87 (dt, J = 6,5 und 6,5 Hz, 2H, 1'-H); 2,59 (d-breit, J = 15 Hz, 1H, 3-H); 3,09 (ddd, J = 15 und 5 und 2 Hz, 1H, 3-H); 3,37 (t, J = 6,5 Hz, 2H, 2'-H); 3,52 - 3,84 (m, 1H, 4-H); 6,97 (s-breit, 1H, NH).

IR (3 %ige Lösung in CH_2Cl_2): 3360 s (NH), 2910 m (CH),
2100 s (N_3), 1760 s (C=O), 1350 m, 1280 m, 1180 s, 1128
m, 1060 m, 1022 w, 820 w.

DC: $R_F = 0,10$; Laufmittel: Toluol / Essigsäureethylester
(1 : 1)

Anfärbung mit Iod; UV-aktiv

Elementaranalyse: $\text{C}_5\text{H}_8\text{N}_4\text{O}$ (140,17)

Ber.: C 42,84 H 5,76 N 39,98

Gef.: C 42,82 H 5,71 N 39,91

17.3.5. 4-(2-Aminoethyl-)azetidin-2-on (42)

3,797 g (27,09 mmol) 43c wurden in 100 ml Methanol gelöst und nach Zugabe von 150 mg Hydrierungskatalysator (10 % Palladium auf Aktivkohle) acht Stunden bei Raumtemperatur hydriert. Im Abstand von jeweils zwei Stunden wurde der Ansatz kurz an der Wasserstrahlpumpe evakuiert und erneut mit Wasserstoff belüftet, um den bei der Reaktion gebildeten Stickstoff auszutreiben. Nach Abfritten des Katalysators, Abziehen des Lösungsmittels und Trocknen im Hochvakuum bei 10^{-3} Torr konnten 3,047 g

(98 %) farbloses, festes, stark hygroskopisches Produkt erhalten werden, das ungereinigt weiter umgesetzt werden konnte.

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O): $\delta = 1,73$ (dt, $J = 7$ und 7 Hz, 2H , $1'\text{-H}$); $2,58$ (dd, $J = 14,5$ und 2 Hz, 1H , 3-H); $2,66$ (t, $J = 7$ Hz, 2H , $2'\text{-H}$); $3,04$ (dd, $J = 14,5$ und 5 Hz, 1H , 3-H); $3,54 - 3,86$ (m, 1H , 4-H).

IR (3 %ige Lösung in CH_2Cl_2): 3340 m (NH), 2900 m (CH), 1760 s (C=O), 1370 m, 1185 m, 1123 w, 909 m, 826 w.

DC: $R_F = 0,31$ (reversed phase - DC-Platten);

Laufmittel: Acetonitril / Wasser / konz. Ammoniak

(9 : 1 : 0,5)

Anfärbung mit Ninhydrin-Sprühareagens

Elementaranalyse: $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$ (114,17)

Ber.: C 52,60 H 8,85 N 24,54

Gef.: C 51,74 H 8,83 N 24,34

17.3.6. 8-Oxo-1,3-diazabicyclo[4.2.0]octan-2-carbon-
säureparanitrobenzylester (21d)

Eine Lösung von 2,131 g (18,66 mmol) 42 in 13 ml Eisessig wurde bei Raumtemperatur mit 5,178 g (21,46 mmol) 38 versetzt und sechs Stunden bei Raumtemperatur gerührt, wobei sich das zugegebene 38 erst nach etwa zwei Stunden vollständig gelöst hatte. Durch Aufnehmen in 200 ml Methylenchlorid und mehrmaliges, vorsichtiges Ausschütteln mit insgesamt 400 ml 10 %iger Natriumcarbonatlösung konnte der Eisessig aus der organischen Phase entfernt werden. Durch mehrmaliges Ausschütteln mit verdünnter salzsaurer Kochsalzlösung, einem Gemisch aus insgesamt 200 ml 2 n Salzsäure und 200 ml gesättigter Kochsalzlösung, entstand das in Methylenchlorid unlösliche, dafür aber wasserlösliche Ammoniumsalz des erwünschten Produkts. Diese salzsaure wässrige Lösung wurde wieder möglichst schnell mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung auf einen pH-Wert von 7 bis 8 eingestellt und mehrmals mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Die Überführung in das Ammoniumsalz und die anschließende rasche Rückführung zum Amin mußte mehrmals mit der Mutterlauge wiederholt werden. Trocknen der vereinigten organischen Lösungen mit Magnesiumsulfat, Abziehen des Lösungsmittels am Rotationsver-

dampfer und Trocknen im Hochvakuum bei 10^{-3} Torr lieferten 2,906 g (51 %) trübgelbes, öliges Produkt, das sich bei jedem Versuch der Reinigung zersetzte und deshalb ungereinigt weiter umgesetzt wurde.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,05 - 2,36 (m, 2H, 5-H); 2,57 - 3,30 (m, 2H, 4-H); 2,59 und 2,61 (2dd, J = 15 und 2 Hz, und J = 15 und 2 Hz, 1H, 7-H); 3,19 und 3,20 (2dd, J = 15 und 5 Hz, und J = 15 und 5 Hz, 1H, 7-H); 3,40 - 3,85 (m, 1H, 6-H); 4,47 und 5,29 (2s, 1H, 2-H); 5,21 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-Aryl}$); 7,44 und 7,49 (2d, J = 8,5 Hz, und J = 8,5 Hz, 2H, Aryl-H); 8,10 (d, J = 8,5 Hz, 2H, Aryl-H).

IR (3 %ige Lösung in CH_2Cl_2): 3360 m (NH), 2930 m (CH), 1760 s (Lactam-C=O), 1745 s (Ester-C=O), 1615 m, 1535 s (NO_2), 1350 s (NO_2), 1185 s (C-O), 1115 m, 1062 m, 1020 m, 862 m, 851 m, 810 w.

DC: Schmierspür bis R_F = 0,22; Laufmittel: Essigsäureethylester

Anfärbung mit Ninhydrin-Sprühareagens; UV-aktiv

17.3.7. 3-Trifluormethylsulfonyl-8-oxo-1,3-diazabicyclo-
[4.2.0]octan-2-carbonsäureparanitrobenzylester (22d)

Zu einer Lösung von 122 mg (0,4 mmol) 21d in 1,5 ml über Aluminiumoxid filtriertem Methylenchlorid wurden bei 0°C zuerst 137 µl (103 mg; 0,8 mmol) Ethyldiisopropylamin, dann sofort 77 µl (129 mg; 0,46 mmol) Trifluormethansulfonsäureanhydrid zugespritzt, worauf sich der Ansatz tiefrot verfärbte. Nach dreistündigem Rühren bei 0°C nahm man den Ansatz in 20 ml Methylenchlorid auf, schüttelte nacheinander mehrmals mit insgesamt 30 ml 0,1 n Salzsäure, mit insgesamt 30 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und mit insgesamt 30 ml gesättigter Kochsalzlösung aus. Das nach Trocknen mit Magnesiumsulfat und Abziehen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erhaltene Rohprodukt wurde sofort auf eine Säule mit 6 g Kieselgel aufgetragen und mit einem Lösungsmittelgemisch Toluol / Essigsäureethylester (4 : 1) chromatographiert. Von den 32 Fraktionen à 5 ml lieferten die Fraktionen 8 mit 24 zusammen 102 mg (58 %) blaßgelbes, kristallines Produkt. Davon wiederum enthielten die Fraktionen 8 mit 16 insgesamt 69 mg eines Gemisches der beiden möglichen Epimeren 22dI und 22dII etwa im Verhältnis 1 : 1. Aus den Fraktionen 17 mit 24 konnten 33 mg des reinen Epimeren

22dII erhalten werden, das aus einem Gemisch von Methylenchlorid und n-Hexan umkristallisiert wurde.

Bei ungenügender Reinigung des Produkts durch die Säulenchromatographie konnte der gelbliche Festkörper noch durch Auswaschen mit Diethylether / Pentan weiter gereinigt werden.

analytische Daten des Epimeren 22dI:

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,19 - 2,55 (m, 2H, 5-H); 2,67 (dd, J = 15 und 2 Hz, 1H, 7-H); 3,35 (dd, J = 15 und 5 Hz, 1H, 7-H); 3,35 - 4,19 (m, 3H, 4-H und 6-H); 5,31 (s, 2H, CH_2 -Aryl); 5,45 (s, 1H, 2-H); 7,47 (d, J = 8,5 Hz, 2H, Aryl-H); 8,16 (d, J = 8,5 Hz, 2H, Aryl-H).

IR (3 %ige Lösung in CH_2Cl_2): 1785 s (C=O), 1620 m, 1535 s (NO_2), 1405 s, 1355 s (NO_2), 1235 s, 1208 s, 1165 s (C-O), 1135 m, 1020 m, 957 w, 922 m, 855 m.

DC: R_F = 0,57; Laufmittel: Essigsäureethylester
Anfärbung mit Iod; UV-aktiv

analytische Daten des Epimeren 22dII:

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,19 - 2,55 (m, 2H, 5-H); 2,67 (dd, J = 15 und 2 Hz, 1H, 7-H); 3,35 (dd, J = 15 und 5 Hz, 1H,

7-H); 3,35 - 4,19 (m, 3H, 4-H und 6-H); 5,27 (s, 2H, CH₂-Aryl); 6,01 (s, 1H, 2-H); 7,45 (d, J = 8,5 Hz, 2H, Aryl-H); 8,16 (d, J = 8,5 Hz, 2H, Aryl-H).

IR: wie 22dI

Schmelzpunkt: 141 - 143°C

DC: R_F = 0,54; Laufmittel: Essigsäureethylester

Anfärbung mit Iod; UV-aktiv

Elementaranalyse: C₁₅H₁₄N₃O₇S (437,38)

Ber.: C 41,19 H 3,23 N 9,61

Gef.: C 41,27 H 3,19 N 9,43

17.3.8. 8-Oxo-1,3-diazabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carbon-
säureparanitrobenzylester (8e)

Zu einer Lösung von 19 mg (43 µmol) eines Gemisches der beiden Epimeren von 22d in 0,22 ml absolutem THF wurden bei 0°C 0,22 ml einer 0,26 m Lösung von DBU in absolutem THF (57 µmol DBU) zugespritzt und zwanzig Minuten gerührt. Aufnahmen der Lösung in 10 ml Methylenchlorid, viermaliges

Ausschütteln mit je 3 ml 0,5 m Phosphatpufferlösung (pH 7), Trocknen mit Magnesiumsulfat, Abziehen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer und zuletzt Trocknen des Rückstandes im Hochvakuum bei 10^{-3} Torr lieferte 13 mg (99 %) eines trüben, farblosen Öles, das sich selbst bei Aufbewahrung im Gefrierschrank innerhalb weniger Tage vollständig zersetzte.

Das erhaltene Rohprodukt wurde jeweils sofort für die Hydrierungsreaktion eingesetzt und immer wieder neu hergestellt, um die Zersetzung so gering wie möglich zu halten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,05 - 2,61 (m, 2H, 5-H); 2,87 (dd, J = 15 und 3 Hz, 1H, 7-H); 3,12 - 4,49 (m, 3H, 4-H und 6-H); 3,41 (dd, J' = 15 und 5,5 Hz, 1H, 7-H); 5,36 (s, 2H, CH_2 -Aryl); 7,52 (d, J = 8,5 Hz, 2H, Aryl-H); 8,10 (d, J = 8,5 Hz, 2H, Aryl-H).

IR (3 %ige Lösung in CH_2Cl_2): 2920 m (CH), 1785 s (Lactam-C=O), 1750 s (Ester-C=O), 1635 s (C=N), 1610 m, 1525 s (NO_2), 1350 s (NO_2), 1310 m, 1222 s, 1140 m (C-O), 1110 w, 1040 m, 1030 m, 978 m, 917 w, 851 m, 806 w.

DC: Schmierspür bis R_F = 0,15;

Laufmittel: Toluol / Essigsäureethylester (1 : 1)

Anfärbung mit Iod; UV-aktiv

17.3.9. 8-Oxo-1,3-diazabicyclo[4.2.0]octan-2-carbon-
säure (21e)

Nach Vorhydrierung von 150 mg Katalysator (10 % Palladium auf Aktivkohle) in 1 ml Methanol im Eisbad wurde eine Lösung von 108 mg (0,35 mmol) 21d in 2 ml Methanol zugespritzt. Nach einer Stunde waren 33,5 ml Wasserstoff (berechneter Verbrauch: 31,7 ml) verbraucht. Die Hydrierapparatur wurde mehrmals evakuiert und belüftet, der Katalysator vom Lösungsmittel abfiltriert und mehrmals mit wenig Methanol nachgewaschen. Nach Abziehen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer blieb ein farbloser Festkörper zurück, der in Essigsäureethylester aufgeschlämmt wurde, um das bei der Reaktion ebenfalls gebildete para-Toluidin 41 zu lösen. Das erwünschte Produkt blieb weitgehend ungelöst und konnte so leicht abfiltriert werden. Mehrmaliges Nachwaschen mit Essigsäureethylester, Diethylether und zuletzt mit Pentan lieferte 37 mg (62 %) blaßgelbes, kristallines Produkt. Aus den vereinigten Waschflüssigkeiten konnte nach Abziehen des Lösungsmittels im ^1H -NMR-Spektrum para-Toluidin 41 als zweites Hydrierungsprodukt nachgewiesen werden.

^1H -NMR (D_2O): δ = 1,54 - 2,57 (m, 2H, 5-H); 2,59 - 4,07 (m, 3H, 4-H und 6-H); 2,88 (dd, J = 16 und 2 Hz, 1H, 7-H);

3,42 (dd, J = 16 und 5 Hz, 1H, 7-H).

IR (KBr-Preßling): 3459 s (OH,NH), 2958 m (CH), 1750 s (Lactam-C=O), 1651 s (Säure-C=O), 1569 m, 1517 w, 1461 w, 1378 s, 1362 s, 1313 m, 1231 m, 1054 w, 818 w, 626 w, 592 w, 555 w, 493 w, 441 w.

17.3.10. 3-Trifluormethylsulfonyl-8-oxo-1,3-diazabicyclo-
[4.2.0]octan-2-carbonsäure-Natriumsalz (22e)

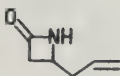
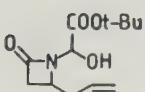
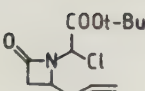
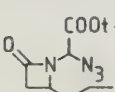
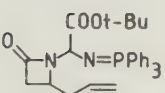
In einem Hydrierkolben wurden bei 0°C 60 mg Katalysator (10 % Palladium auf Aktivkohle) und 10 mg (0,12 mmol) Natriumhydrogencarbonat in einem Gemisch aus 2 ml Wasser und 2 ml Essigsäureethylester vorhydriert. Nach Zuspritzen einer Lösung von 50 mg (0,11 mmol) 22d in 2 ml Essigsäureethylester und halbstündigem Rühren bei 0°C betrug der Wasserstoffverbrauch 11,3 ml (berechneter Verbrauch: 10,2 ml). Nach Abnutschen des Katalysators spülte man mit wenig Wasser und Essigsäureethylester nach, trennte die wässrige Lösung von der organischen ab, extrahierte die wässrige Lösung noch mehrmals mit wenig Essigsäureethylester und fror diese dann unter starkem Drehen in einem 10 ml Kolben bei -78°C so ein, daß eine möglichst große

und gleichmäßige Eisoberfläche entstand. Gefriertrocknen bei 10^{-3} Torr lieferte 37 mg (100 %) farbloses Pulver.

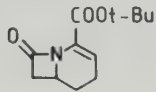
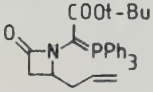
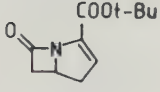
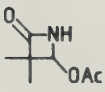
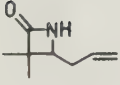
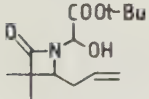
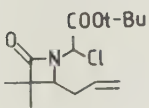
$^1\text{H-NMR}$ (D_2O): δ = 1,82 - 2,47 (m, 2H, 5-H); 2,82 (dd, J = 15 und 2 Hz, 1H, 7-H); 3,37 (dd, J = 15 und 5 Hz, 1H, 7-H); 3,58 - 4,09 (m, 3H, 4-H und 6-H); 5,27 und 5,79 (2s, 1H, 2-H).

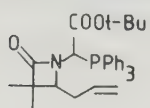
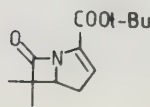
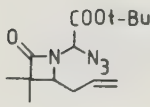
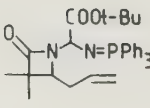
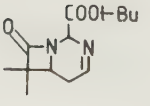
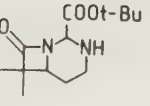
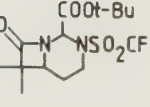
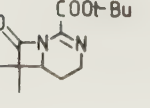
IR (KBr-Preßling): 3436 s (OH), 1748 s (Lactam-C=O), 1654 s (Carboxylat-C=O), 1390 s, 1307 w, 1290 w, 1228 w, 1194 s, 1163 m, 1133 m, 1111 w, 1062 w, 1035 w, 1015 w, 918 m, 630 m, 583 m, 503 w.

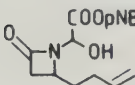
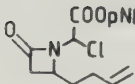
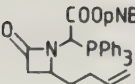
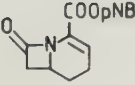
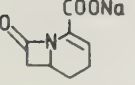
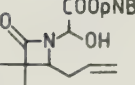
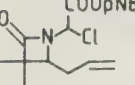
18. Strukturverzeichnis aller dargestellten Verbindungen und ihre Zuordnung im experimentellen Teil

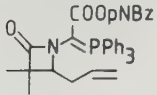
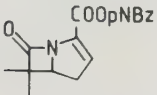
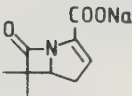
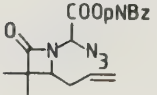
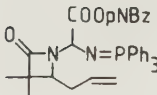
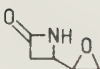
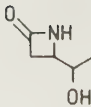
Strukturformel	Verbindung, Nr.	Beschreibung in
$\text{H}_3\text{COCH}_2\text{COOt-Bu}$	<u>11</u>	9.1.; S. 92
$(\text{HO})_2\text{CHCOOt-Bu}$	<u>12</u>	9.2.; S. 93
	<u>15a</u>	9.3.; S. 94
	<u>16a</u>	9.4.; S. 96
	<u>17a</u>	9.5.; S. 97
$(\text{H}_3\text{C})_3\overset{\cdot}{\text{N}}(\text{CH}_2\text{Ph})\text{N}_3^-$	-	9.6.; S. 98
	<u>18a</u>	9.7.; S. 99
	<u>19a</u>	9.8.; S. 100

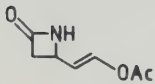
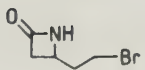
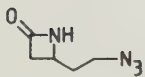
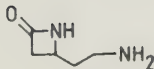
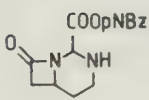
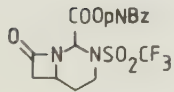
Strukturformel	Verbindung, Nr.	Beschreibung in
	<u>20a</u>	9.9.; S. 101
	<u>21a</u>	9.10.; S. 102
	<u>22a</u>	9.11.; S. 105
	<u>8a</u>	9.12.; S. 108
	<u>25</u>	10.1.; S. 110
	<u>26a</u>	10.2.; S. 112
	<u>27a</u>	10.3.; S. 113
	<u>28a</u>	10.4.; S. 114

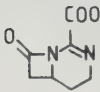
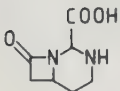
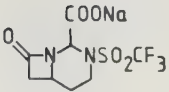
Strukturformel	Verbindung, Nr.	Beschreibung in
	<u>23a</u>	10.5.; S. 115
	<u>29a</u>	11.1.; S. 117
	<u>4a</u>	11.2.; S. 118
	<u>31</u>	12.1.; S. 120
	<u>32</u>	12.2.; S. 121
	<u>15b</u>	12.3.; S. 123
	<u>16b</u>	12.4.; S. 126
	<u>17b</u>	12.5.; S. 127

Strukturformel	Verbindung, Nr.	Beschreibung in
	<u>29b</u>	12.6.; S. 129
	<u>4b</u>	12.7.; S. 130
	<u>18b</u>	13.1.; S. 132
	<u>19b</u>	13.2.; S. 134
	<u>20b</u>	13.3.; S. 134
	<u>21b</u>	13.4.; S. 136
	<u>22b</u>	13.5.; S. 138
	<u>8b</u>	13.6.; S. 141

Strukturformel	Verbindung, Nr.	Beschreibung in
$\text{pNBzOOC} \sim \text{COOpNBz}$	<u>37</u>	14.1.; S. 147
$\text{H}_3\text{CO}-\text{CH}(\text{OH})-\text{COOpNBz}$	<u>38</u>	14.2.; S. 147
	<u>26b</u>	14.3.; S. 149
	<u>27b</u>	14.4.; S. 150
	<u>28b</u>	14.5.; S. 152
	<u>23b</u>	14.6.; S. 153
	<u>23c</u>	14.7.; S. 155
	<u>16c</u>	15.1.; S. 156
	<u>17c</u>	15.2.; S. 158

Strukturformel	Verbindung, Nr.	Beschreibung in
	<u>29c</u>	15.3.; S. 159
	<u>4c</u>	15.4.; S. 161
	<u>4d</u>	15.5.; S. 162
	<u>18c</u>	16.1.; S. 163
	<u>19c</u>	16.2.; S. 164
	<u>47</u>	17.1.1.; S. 166
	<u>51</u>	17.1.2.; S. 168
	<u>52</u>	17.1.3.; S. 169

Strukturformel	Verbindung, Nr.	Beschreibung in
$\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{OAc}$	<u>54</u>	17.2.1.; S. 170
	<u>55</u>	17.2.2.; S. 171
	<u>43d</u>	17.2.3.; S. 173
$\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{OH}$	<u>58</u>	17.3.1.; S. 174
$\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{Br}$	<u>56</u>	17.3.2.; S. 177
	<u>43b</u>	17.3.3.; S. 179
	<u>43c</u>	17.3.4.; S. 181
	<u>42</u>	17.3.5.; S. 182
	<u>21d</u>	17.3.6.; S. 184
	<u>22d</u>	17.3.7.; S. 186

Strukturformel	Verbindung, Nr.	Beschreibung in
	<u>8e</u>	17.3.8.; S.188
	<u>21e</u>	17.3.9.; S. 190
	<u>22e</u>	17.3.10.; S 191

Zusammenfassung

1. Folgende Carbapenem-Systeme 4 wurden synthetisiert:
 - der unsubstituierte Δ^2 -Carbapenem-3-carbonsäure-tertiärbutylester 4a,
 - der dimethylsubstituierte Δ^2 -Carbapenem-3-carbonsäuretertiärbutylester 4b und
 - das dimethylsubstituierte Δ^2 -Carbapenem-3-carbonsäure-Natriumsalz 4d.

2. Außerdem wurden folgende Carbacephem-Systeme 23 dargestellt:
 - der unsubstituierte Carbacephemcarbonsäuretertiärbutylester 23a und
 - das unsubstituierte Carbacephemcarbonsäure-Natriumsalz 23c.

3. Zusätzlich gelang die Darstellung
 - des unsubstituierten Azacarbacephemcarbonsäuretertiärbutylesters 8a,
 - des dimethylsubstituierten Azacarbacephemcarbonsäuretertiärbutylesters 8b und
 - des unsubstituierten Azacarbacephemcarbonsäureparanitrobenzylesters 8e.

4. Für die Darstellung der Carbapenem-Systeme 4 und der Carbacephem-Systeme 23 wurden im wesentlichen literaturbekannte Synthesen übernommen. Für die Azacarba-cepheme 8 wurden zwei neuartige und voneinander un-abhängige Synthesewege gefunden.
5. Die Struktur des dimethylsubstituierten Azacarba-cephems 8b konnte durch eine Röntgenstrukturanalyse bewiesen, der Einfluß der Amidresonanz und der Ami-dinresonanz auf den Gesamtzustand diskutiert werden.
6. Die Hydrolysegeschwindigkeiten aller dargestellten β -Lactam-Systeme wurden unter physiologischen Be-dingungen (37°C , pH 7,4, Phosphatpuffer) bestimmt und miteinander verglichen.
7. Die pH-Abhängigkeit der β -Lactam-Hydrolyse bei 4a und 8b zeigte, daß die Hydrolyse der Azacarba-cepheme offensichtlich nach einem von der üblichen β -Lactam-Hydrolyse abweichenden Mechanismus abläuft.
8. Die vorher postulierte, erhöhte Reaktivität der Aza-carba-cepheme 8 gegenüber den Carbacephemen 23 be-stätigte sich und übertraf die Erwartungen sogar um ein Vielfaches.

9. Es konnte gezeigt werden, daß Alkylsubstitution in 3-Position am β -Lactam bei den Carbapenemen 4 zu stabileren Verbindungen führt.
10. Die stabilisierende Wirkung der Natriumsalze gegenüber den Tertiärbutylestern konnte bei den Carbapenemen 4 und den Carbacephemem 23 bewiesen werden.
11. Eine Erhöhung der Hydrolysestabilität durch Alkylsubstitution in 3-Position am β -Lactam bzw. durch die Darstellung der Natriumsalze konnte für die Azacarba-cepheme 8 nicht beobachtet werden.
12. Die Isolierung des Azacarba-cephemcarbonsäure-Natrium-salzes 8f gelang wegen der zu raschen Hydrolyse nicht.
13. Biologische Tests bezüglich einer antibiotischen bzw. einer β -Lactamase-hemmenden Wirkung verliefen bei den erstmals dargestellten Azacarba-cephem-Derivaten 21e und 22e negativ.

Literaturverzeichnis

1. E. P. Abraham, Spektrum der Wissenschaft 8, 46 (1981)
2. W. Dürckheimer, J. Blumbach, R. Lattrell, K. H. Scheunemann, Angew. Chem. 97, 183 (1985)
3. L. Stryer, Biochemie, W. H. Freeman & Company, San Francisco, S. 761 (1975)
4. J. A. Kelly, P. C. Moews, J. R. Knox, Science 218, 478 (1982)
5. I. Ernest in R. B. Morin, M. Gormani: Chemistry and Biology of β -Lactam Antibiotics, Vol. 2, Academic Press, New York, London, S. 315 (1982)
6. H. R. Pfaendler, unveröffentlichte Ergebnisse
7. R. B. Woodward in J. Elks: Recent Advances in the Chemistry of β -Lactam Antibiotics, Special Publication No 28, The Royal Society of Chemistry, London, S. 167 (1977)
8. J. Ernest, J. Gosteli, C. W. Greengras, W. Holick, D. E. Jackman, H. R. Pfaendler, R. B. Woodward, J. Am. Chem. Soc. 100, 8214 (1978)
9. H. R. Pfaendler, J. Gosteli, R. B. Woodward, J. Am. Chem. Soc. 101, 6306 (1979)
10. H. R. Pfaendler, J. Gosteli, R. B. Woodward, J. Am. Chem. Soc. 102, 2039 (1980)
11. H. R. Pfaendler, J. Gosteli, R. B. Woodward, J. Am. Chem. Soc. 103, 4526 (1981)

12. A. Imada, K. Kitano, K. Kintaka, M. Muroi, M. Asai,
Nature 289, 590 (1981)
13. R. B. Sykes et al., Nature 291, 489 (1981)
14. R. B. Woodward in H. T. Clarke, J. R. Johnson, R. Robinson: The Chemistry of Penicillin, Princeton University Press, Princeton, S. 440 (1949)
15. R. M. Sweet, L. F. Dahl, J. Am. Chem. Soc. 92, 5489 (1970)
16. R. M. Sweet in H. Flynn: Cephalosporins and Penicillins, Academic Press, New York and London, S. 280 (1972)
17. R. Scartazzini, H. Peter, H. Bickel, K. Häusler, R. B. Woodward, Helv. Chim. Acta 55, 408 (1972)
18. M. Aratani, M. Hashimoto in G. I. Gregory: Recent Advances in the Chemistry of β -Lactam Antibiotics, The Royal Society of Chemistry, London, S. 97 (1980)
19. H. Staudinger, J. Meyer, Helv. Chim. Acta 2, 635 (1919)
20. H. Staudinger, E. Hauser, Helv. Chim. Acta 4, 861 (1921)
21. L. A. Carpino, J. Org. Chem. 29, 2820 (1964)
22. A. J. G. Baxter, K. H. Dickinson, P. M. Roberts, T. C. Smale, R. Southgate, J. Chem. Soc. Chem. Comm. 236 (1979)
23. R. J. Stoodley in A. G. Brown, S. M. Roberts: Recent Advances in the Chemistry of β -Lactam Antibiotics, The Royal Society of Chemistry, London, S. 183 (1984)
24. T. Aida, R. Legault, D. Dugat, T. Durst, Tetrahedron Lett., 4993 (1979)

25. J. H. Bateson, A. J. G. Baxter, P. M. Roberts, T. C. Smale, R. Southgate, J. Chem. Soc. Perkin Trans I, 3242 (1981)
26. R. B. Woodward, Phil. Trans. R. Soc. Lond. 289, 239 (1980)
27. W. Koller, A. Linkies, H. Pietsch, H. Rehling, D. Reuschling, Tetrahedron Lett., 1545 (1982)
28. K. Clauss, D. Grimm, G. Prossel, Justus Liebigs Ann. Chem. 539 (1974)
29. J. J. Eisch, A. M. Jacobs, J. Org. Chem. 28, 2145 (1963)
30. J. March, Advanced Organic Chemistry, 3rd. ed., John Wiley & Sons, New York, S. 19 (1985)
31. M. A. Higgs, R. L. Sass, Acta Cryst. 16, 657 (1963)
32. C. M. Pant, R. J. Stoodley, A. Whiting, D. J. Williams, J. Chem. Soc. Chem. Comm. 1289 (1984)
33. K. Prasad, K. Adlgasser, R. Sharma, P. Stütz, Heterocycles 19, 2099 (1982)
34. S. Mickel, Aldrichimica Acta 18, 95 (1985)
35. H. Hoffmann, H. J. Diehr, Tetrahedron Lett., 1875 (1963)
36. E. J. Moriconi, W. C. Meyer, Tetrahedron Lett., 3823 (1968)
37. H. C. Brown, W. R. Heydkamp, E. Breuer, W. S. Murphey, J. Am. Chem. Soc. 86, 3565 (1964)
38. H. C. Brown, V. Varma, J. Am. Chem. Soc. 88, 2870 (1966)
39. C. F. Lane, H. C. Brown, J. Am. Chem. Soc. 92, 7212 (1970)
40. N. R. DeLue, H. C. Brown, Synthesis, 114 (1976)

41. H. C. Brown, N. R. DeLue, G. W. Kabalka, H. C. Hedgecock, Jr., J. Am. Chem. Soc. 98, 1290 (1976)
42. D. Männig, Dissertation über Reduktionen von Boranen mit Übergangsmetallkomplexen: katalytische Hydroborierung und Tetrahydridborat-Synthesen, München, S. 38 (1985)
43. Fieser & Fieser, Reagents for Organic Synthesis, Vol. 1, John Wiley & Sons, New York, London, Sydney, S. 136 (1967)
44. F. C. McQuillin, W. O. Ord, J. Chem. Soc. 3169 (1959)
45. G. Dittus in Houben-Weyl: Methoden der Organischen Chemie, Bd. 6/3, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, S. 442 (1965)
46. H. L. Goering, P. I. Abell, B. F. Aycock, J. Am. Chem. Soc. 74, 3588 (1952)
47. T. Durst, M. J. O'Sullivan, J. Org. Chem. 35, 2043 (1970)
48. Janssen Chimica, Katalog / Handbuch für Feinchemikalien 1985 - 1986, S. 237
49. A. Juvala, Ber. 63, 1989 (1930)
50. R. P. Linstead, H. N. Rydon, J. Chem. Soc. 1995 (1934)
51. N. Rabjohn, Org. Synth. Coll. Vol. IV, John Wiley & Sons, New York, London, S. 749 (1963)
52. K. Nützel in Houben-Weyl: Methoden der Organischen Chemie, Bd. 13/2a, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, S. 88 (1973)
53. F. Walker, J. Am. Chem. Soc. 55, 2821 (1933)

Lebenslauf

20. 3. 1956 geboren in München
- 1962 - 1966 Volksschule am Gotzinger Platz, München
- 1966 - 1976 Humanistisches Gymnasium der Benediktiner,
Kloster Schäftlarn
- Juni 1976 Ablegen der Abiturprüfung, Erlangen der
allgemeinen Hochschulreife
- 1976 - 1977 Grundwehrdienst in Neu-Ulm und Mittenwald
- WS 1977 Immatrikulation an der Ludwig-Maximilians-
Universität München für das Fach Chemie
- Juli 1980 Diplom-Chemiker-Vorprüfung
- Juli 1982 mündlicher Teil der Diplom-Chemiker-Haupt-
prüfung
- Sept. 1982 -
Juli 1983 Anfertigen der Diplomarbeit unter Anlei-
tung von Prof. Dr. J. Mulzer am Institut
für Organische Chemie der Universität
München
- Sept. 1983 -
1986 Dissertation bei Prof. Dr. H. R. Pfaendler
am Institut für Organische Chemie der Uni-
versität München
- ab Sept. 1983 Anstellung als teilzeitbeschäftigte wissen-
schaftliche Hilfskraft

